

氏名	だいかい たかてる <b>大 快 峻 輝</b>
本籍（国籍）	茨 城 県
学位の種類	博士（獣医学）
学位記番号	獣博第1号
学位授与年月日	令和4年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当 課程博士
研究科及び専攻	獣医学研究科 共同獣医学専攻
学位論文題目	<b>L型非定型牛海綿状脳症（BSE）の発生機序に関する数理モデルを用いた検証</b>
学位審査委員	主査 岩手大学教授 村上 賢二 副査 岩手大学客員教授 山本 健久 副査 東京農工大学准教授 大松 勉 副査 国立感染症研究所獣医科学部 井上 智 副査 農研機構動物衛生研究部門長 筒井 俊之

## 論文の内容の要旨

牛で致死性の神経変性疾患を引き起こす牛海綿状脳症（BSE）は、かつて英国を中心とした欧州各国で流行し、2001年には我が国においても確認された。BSEは、同じく致死性の神経変性疾患である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の原因となることから、BSEの発生は牛肉消費の激減などの深刻な影響を及ぼした。

BSEは、感染牛由来の異常プリオンタンパク質（PrP<sup>Sc</sup>）を含む肉骨粉を牛の飼料として使用することで拡大したと考えられたため、各国は牛由来のタンパク質の牛への給与を禁止する「飼料規制」を導入し、その結果、BSE感染牛の摘発頭数は著しく減少した。近年では、飼料規制などの対策によってBSEがほとんど確認されないまでに減少したことを踏まえて、サーベイランスや飼料規制といった措置の緩和が議論されている。

一方、2004年以降、従来型のBSE（C-BSE）とは異なる特徴を持ったBSE（非定型BSE）の存在が報告されており、分子生物学的特徴からH型（H-BSE）とL型（L-BSE）の2つのタイプに分けられている。非定型BSEは、高齢の牛を中心に摘発され、その頻度は極めて低いことから、汚染飼料を介して拡大するC-BSEとは異なり、自然発生する可能性が示唆されている。また、L-BSEについては、ヒトに感染した事例は知られていないものの、ヒトの正常プリオンタンパク質（PrP<sup>C</sup>）遺伝子を導入した遺伝子改変マウスやサルといったモデル動物を用いた実験で、ヒトに感染する可能性が示されている。

非定型BSEがPrP<sup>Sc</sup>の経口摂取以外の要因で発生するとすれば、過度な飼料規制の緩和は、牛群内での非定型BSEの拡大に繋がる可能性がある。本研究では、

得られたデータを考慮し非定型 BSE のうち L-BSE の発生機序に関する疫学的な検証を行った。検証に当たっては、まず「L-BSE は PrPSc の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を立てた。帰無仮説が真であれば、出生コホートごとの感染牛の頭数は、飼料規制の実施によって減少すると考えられる。帰無仮説に基づいて、出生コホートごとの感染牛の頭数を推定する数理モデルを構築し、C-BSE と L-BSE に対する飼料規制の効果を比較した。分析には、欧州 9 か国のデータを用いた。

第一章では、上述の帰無仮説に基づき、L-BSE の感染頭数と摘発頭数の関係を示すための適切な数理モデルを構築した。

第二章では、第一章で構築した数理モデルに必要となるデータとして、各国における BSE 検査の対象となった牛の頭数を用いて、9 か国における牛群の年齢依存的な生存率を推定した。2 歳齢以上でと畜された又は死亡した全ての牛が BSE 検査の対象となっていた検査年においては、ある年齢における検査数は、その検査年にその年齢でと畜された又は死亡した牛の頭数を示すと考えられた。また、この頭数を最も年齢が高い群からある年齢まで累積した頭数は、その年齢時点で生存している牛の頭数として解釈できた。こうして得られた年齢別生存頭数をワイブル分布に基づく生存関数モデルに当てはめ、最尤推定法によって各国における牛の年齢依存的な生存率を推定した。また、第二章以降の分析に利用するため、国別の生存率から 9 か国全体における標準的な生存率を推定した結果、集約的な酪農生産が盛んな国ほど、飼養牛が淘汰される年齢が早く、生存率が早期に低下する傾向が認められたが、生存曲線に大きな違いはなく、調査対象国を一集団として扱うことは可能と考えられた。

第三章では、第一章で構築した数理モデルに必要となるデータとして、9 か国で 2019 年までに確認された BSE 症例の個体ごとの型、出生年及び摘発時年齢を用いて、C-BSE と L-BSE の潜伏期間を推定した。この際、既報で C-BSE の潜伏期間のモデルとして提案されている 3 つのモデルを仮定し、最尤推定法によって推定した結果、C-BSE の潜伏期間が 7.3 年（95%信用区間：3.0～17.6 年）であったのに対し、L-BSE の潜伏期間は 14.1 年（同：9.6～19.3 年）であった。

第四章では、第二章及び第三章で求めた生存率及び潜伏期間と、出生年、摘発時年齢及び型別の摘発頭数を用いて、出生コホートごとの感染牛の頭数を最尤推定法によって推定した。その結果、C-BSE では、飼料規制の実施に伴い出生コホートごとの感染頭数は顕著に減少した。一方、L-BSE では、出生コホートごとの感染頭数は、飼料規制の実施によりやや減少する傾向が認められたものの、C-BSE で確認されたような顕著な減少傾向を示さなかった。

以上の結果から、L-BSE に対する飼料規制の効果は、C-BSE に対する効果と比較して限定的であることが示された。この結果は、「L-BSE は PrPSc の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を支持せず、「少なくとも一部の L-BSE は PrPSc の経口摂取によらずに発生しうる」という対立仮説を支持すると考えられた。また、経口摂取によらない発生機序の特定は困難であるが、自然発生すると考えることが現時点で最も妥当であると考えられた。一方、限定的ではあるが、

飼料規制により L-BSE の発生に減少傾向が認められたことから、一部の L-BSE 症例は、汚染飼料の摂取等により発生した可能性が示唆された。

仮に L-BSE が経口感染によらずに発生するとすれば、飼料規制によって本病を撲滅することは困難と考えられることから、本研究成果は、飼料規制等の措置の完全な撤廃については慎重な議論が必要であることについての重要な情報を提示している。

## 論文審査の結果の要旨

牛で致死性の神経変性疾患を引き起こす牛海綿状脳症（BSE）は、人の致死性の神経変性疾患である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の原因となることから、BSE の発生は牛肉消費の激減などの深刻な影響を及ぼす。近年、本病の原因物質である、感染牛由来の異常プリオンタンパク質（PrPSc）の経口摂取を防ぐための飼料規制などの対策によって、本病の摘発頭数が大幅に減少したことを踏まえ、サーベイランスや飼料規制といった措置の緩和が議論されている。一方、2004 年以降、従来型の BSE（C-BSE）とは異なる特徴を持った BSE（非定型 BSE）の存在が報告されており、H 型（H-BSE）と L 型（L-BSE）の 2 つのタイプに分けられている。非定型 BSE が PrPSc の経口摂取以外の要因で発生するとすれば、過度な飼料規制の緩和は、牛群内での非定型 BSE の拡大に繋がる可能性がある。このため、本研究では、「L-BSE は PrPSc の経口摂取のみによって発生する」という帰無仮説を立て、帰無仮説に従い、出生コホートごとの感染牛の頭数が、飼料規制の実施によって減少したかを検証した。

第一章では、上述の帰無仮説に基づき、L-BSE の感染頭数と摘発頭数の関係を示すための適切な数理モデルを構築した。

第二章では、解析の対象とした欧州 9 か国における、牛群の年齢依存的な生存率を推定した。2 歳齢以上でと畜された又は死亡した全ての牛が BSE 検査の対象となっていた期間においては、ある年齢の検査数は、その期間にその年齢でと畜された又は死亡した牛の頭数を示すと考えられた。このデータに基づいて、年齢別生存頭数をワイブル分布に基づく生存関数モデルに当てはめ、最尤推定法によって各国における牛の年齢依存的な生存率を推定した。

第三章では、第一章で構築した数理モデルに必要なデータとして、9 か国で 2019 年までに確認された BSE 症例の個体ごとの型、出生年及び摘発時年齢を用いて、C-BSE と L-BSE の潜伏期間を推定した。

第四章では、第二章及び第三章で求めた生存率及び潜伏期間と、出生年、摘発時年齢及び型別の摘発頭数を用いて、出生コホートごとの感染牛の頭数を最尤推定法によって推定した。その結果、C-BSE では、飼料規制の実施に伴い出生コホートごとの感染頭数は顕著に減少していた。一方、L-BSE では、出生コホートごとの感染頭数は、飼料規制の実施によりやや減少する傾向が認められたものの、C-BSE で確認されたような顕著な減少傾向を示さなかった。

以上の結果から、「L-BSE は PrPSc の経口摂取のみによって発生する」という

帰無仮説は支持されず、「少なくとも一部の L-BSE は PrPSc の経口摂取によらずに発生しうる」という対立仮説が支持されると考えられた。仮に L-BSE が経口感染によらずに発生するとすれば、飼料規制によって本病を撲滅することは困難と考えられる。本研究成果は、飼料規制等の措置の完全な撤廃については慎重な議論が必要であることを示しており、日本のみならず国際的にも重要な意義を持つものといえる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岩手大学大学院獣医学研究科共同獣医学専攻の学位論文として十分価値があると認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

1) 著者名 Daikai, T., and Yamamoto, T.

発行年 2021 年

題目 Epidemiological verification of the mechanism of occurrence of atypical L - type bovine spongiform encephalopathy

学術雑誌名 Transboundary and Emerging Diseases

(巻・号・頁) 1-10. doi:10.1111/tbed.14298.