

## 海外報告

## 英国獣医学研究所における BSE 研修

福田 茂夫

北海道立畜産試験場

## はじめに

2004年2月26日から3月26日まで、英国獣医学研究所 (Veterinary Laboratories Agency: VLA) に BSE 研究のための研修に行ってきました。英国は BSE の一大発生国であり、1992年には3万7千頭を超える BSE 罹患牛が確認されていますが、総合獣医学研究機関である VLA においても伝達性海綿状脳症 (TSE) は最重要課題の一つで、多くのセクションで大規模に試験研究と調査が行われています。BSE は 1986年に当時の中央獣医学研究所 (Central Veterinary Laboratory: CVL, 1995年に VLA に改称)、Wells 博士らによって初めて報告され、その後の疫学調査で肉骨粉が原因であることもこの CVL の調査で突き止められました。VLA は、国際獣疫事務所 (OIE) からスクレイピーおよび BSE に関する国際リファレンス研究所に指定されており、パイオニアとしてだけでなく、今なお BSE 研究・調査の世界的な中枢機関としての役割を担っています。

北海道立畜産試験場では、2001年に国内で初めて BSE が確認されたことを受け、疑似患畜の観察や異常プリオン蛋白質の高感度で簡便な検出法の開発の課題に取り組んでいます。2004年2月からは牛への BSE 感染試験を開始し、国内 BSE 研究の重要な役割を担っています。今回の研修は、動物衛生研究所プリオン病研究センターの横山隆病原・感染研究チーム長に紹介頂き、実現しました。1) 脳内接種による BSE 感染試験、2) BSE 発症牛の臨床症状、3) BSE 牛の解剖と病理診断、の3点を主な目的として、1カ月間に VLA における BSE の様々な取り組みを学ぶことができました。本稿では、VLA での研修内容を中心に、英国滞在中の生活の様子を紹介します。

## VLA-Weybridge

VLA は本部である VLA-Weybridge と 15 の地域拠点で構成されていますが、今回の研修先は、英国 Surrey 州 Addlestone に位置する本部 VLA-Weybridge です。研究所の表記では「ウェイブリッジ」ですが、実はとなり町の名前のようです。VLA のドライバーが空港まで私を迎えに来てくれました。ヒースロー空港から高速道路を南に十数キロ、ロンドンの中

心からも約 30 キロ離れた郊外で、レンガ造りの家と街路樹が並ぶ美しい町並みの中に VLA-Weybridge はあります。本館では TSE 部門研究統括マネージャー、グニー・マシューズ博士が出迎えてくれました。マシューズ博士は、私が 2002 年度つくば市の動物衛生研究所での研修中に来日しておられ、お会いするのは 2 度目なのですが、前は歓迎会の席で自己紹介しただけで、おそらく記憶に残っていないと思います。マシューズ博士は大変多忙で、お話できたのはこの 1 回だけでしたが、博士は Neuropathology (神経病理学) 研究室のスティーブ・ホーキンスを紹介してくださいました。ホーキンスは、BSE 感染試験と病理学的な解析を担当している生物学者で、丸い顔の優しい紳士です。彼は、彼の研究室を中心に、BSE やスクレイピー研究を担当する他の研究室も含めた、今回私が希望した項目を満たす研修プログラムを構成してくれました。

## 研修 1: BSE 実験感染牛の試験解剖

研修前のガイダンスが終了し (注意事項や確認事項の説明を受け、それぞれの書類にサインが必要)、最初の研修は BSE 実験感染牛の試験解剖でした。VLA の解剖棟は、BSE 牛を扱えるバイオセーフティーレベル (BSL) 3 の解剖室を 2 つ備えた大きな建物です。解剖棟は、ロッカールームで専用の術衣下着とソックスに着替えた後、BSL 3 エリアに入ります。BSL 3 エリア内更衣場では上下の防護衣、長靴、フェイスシールド、手には切傷防止用の手袋と厚手のゴム手袋を袖のところでテープで固定し、完全防備でようやく解剖室に入室することができます。

この日解剖される牛は、陰性のコントロールで特に感染性は無いとのことでしたが、プロトコールを見て、その詳細な採材に驚きました。解剖室の実験台やテーブルには採材する主要臓器をはじめ、中枢神経はもちろん筋肉、末梢神経、リンパ器官等 80 カ所以上の各器官名が記入されたシャーレ、メス、ピンセットが整然と並び、液体窒素による凍結およびホルマリン固定で採材していきます。解体は屠殺場から両後肢の鎖をクレーンに掛け、解剖室に運ばれ吊り下げた状態で解体・採材を行う方式でした。研究室のメンバー 10 人程度が明確な役割分担のもと、テキパキと仕事をこなし

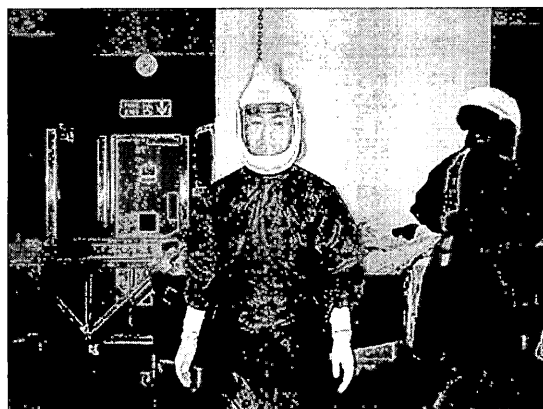


図1 BSL 3解剖室内での防護衣

ていきます。別の小部屋では、最初に屠体から離された頭部が運ばれ、採材が行われます。BSEにおいて頭部や脊椎は特に精査が必要で、頭部からは脳、眼球、各脳神経の枝、頰筋、鼻粘膜などを、脊椎では棘突起を割りながら脊椎を露出させ、各脊椎に相当した脊椎を順に採材していきます。固い骨を専用の器具で叩き割りながらも、細かい作業が要求され、非常に根気のいる仕事です。

プリオン病において、バイオアッセイが最も感度の高い検出法であると言われ、特にマウスなど実験小動物への投与が多く行われていますが、動物種でプリオンタンパク質のアミノ酸配列が異なり、「種の壁」が存在することもよく知られています。またBSEでは他の動物に感染させた場合の病態も異なることから、牛への実験感染は病態の解明に重要視されています。現段階でプリオンタンパク質の検出が可能である脳や神経組織だけでなく、各臓器・器官について、投与量と接種からの期間を調査しているため、数百頭規模の大実験であり、発症まで脳組織でも早くて3年、感染性が無いことを確認するのに7年以上は必要です。現在では、一般の人々も常識のように知っているようなBSEの様々な基礎知識も、VLAのこうした気の遠くなるような地道な研究の成果であるのは間違いなく、テクニックや知識以上に彼らに見習う点は多くありました。

### Bed & Breakfast (B&B)

VLAから紹介されたB&Bの宿舎は、VLAからの距離は約1キロ強のところであり、一人暮らしのアンジェラおばさんが2階の空き部屋を貸している普通の住宅でした。英国ではよくあることのように、ワンルームのビジネスホテルを想像していた私にはやや不安でした。が、アンジェラおばさんは、とても明るく話し好きな人で、私のつたない英語も気にせず、自分の家のように使ってくれとってくれ、結局は非常に楽しい生活を送ることができました。一晩25ポンド(1ポンド=約200円)、夕食はオプションで6ポンド、

物価の高い英国では相場のような感じです。数年前からVLAの研修生を受け入れ始めて、世界各国から80人以上になるそうです。このときも、私より先にすでにスペイン人女性のアナが滞在していました。彼女もとても陽気な性格で、3人が揃った夕食では、それぞれの国、言葉や文化のことなど、私にとっては絶好の英会話の時間となり、とても楽しく過ごすことができました。もともと英語は得意ではないのですが、時には身振り手振り、単語に詰まれば言い回しを替えながら、このような環境がやはり一番英語が上達するようです。

B&Bの朝食は、とりあえず出されたのがシリアルとオレンジジュース。食べ終わった頃にベイクドエッグ、焼きベーコン、ソーセージ、マッシュルーム、焼きトマト、ポテトが大皿にのり、トーストの他、クロスブレッドや克蘭ペットという英国独特のパンがついて、いわゆる「トラディショナル・イングリッシュ・ブレイクファースト」。英国人は毎朝食べているものと、研修期間の半ばまで何の疑いもなく信じていました。

West byfleet 駅はB&Bから徒歩で15分のところにあり、ロンドン中心部 Waterloo 駅までは30~40分程度。この区間の往復と Underground と呼ばれるロンドンの地下鉄1日乗り放題が付いたトラベルカード(週末価格で約10ポンド)を買えば、手軽にロンドンへ行くことができました。Waterloo 駅は Euro star の発着する国際駅で、パリやブリュッセルへは2時間40分ほど、JR特急とかちで帯広から札幌に行く時間とほぼ同じです。日帰りでもパリへ行くことができましたが、さすがに準備無しでフランス語圏に行く勇気はありませんでした。その分、週末はロンドンへ出かけ、ガイドブックを頼りに、大英博物館、ナショナルギャラリー、バッキンガム宮殿の衛兵交代式、タワーブリッジ等を見ることができました。

繁華街のピカデリーサーカスやソーホーには、日本人が経営する店も多くあり、この研修中に発生した日本でのBSEの11例目のニュースも、ラーメン店の日



図2 ウィンザー城のヘンリー8世門

本の新聞で知りました。土曜日には、アンジェラおばさんが愛用の日本車で、ウィンザー城やハンプトンコート宮殿などの近隣の観光地へ、最後の週末には片道3時間かけて温泉の町バスにも連れて行ってくれました。ウィンザー城は、現在でもエリザベス女王が滞在することもある王室の宮殿で、その外見の美しさと内部に展示された武具や家具、食器、絵画など、どれも圧巻される物ばかり。もし英国に行かれることがあれば、ここはぜひ訪れることをお勧めします。

## 実習 2：BSE 感染牛の臨床症状検査

VLA の BSE 感染試験牛は VLA-Weybridge 以外の数カ所の試験牧場にも飼育を委託しています。VLA-Weybridge から車で約3時間、イングランド中部にある Stratford-Upon-Avon はシェイクスピアの生誕地として知られる有名な観光都市。その郊外にある Drayton の試験牧場へ、2泊3日の BSE 実験感染牛の臨床症状検査に出かけました。ティム・コノルド氏は、私より5歳年上のドイツ人の獣医師で、BSE やスクレイピーの臨床症状や臨床検査を用いた診断の研究を担当して、野外例や実験感染例の経験も豊富に持っています。

BSE 実験感染牛の飼育施設は、ホルスタインの成牛5～6頭収容できる牛房を14房備え、隣の牛房とはコンクリートの壁で、出入り口も鉄の扉で、完全に仕切られた形状をしています。これは、BSE が肉骨粉など感染因子を含んだ飼料を介して経口的に伝播することは知られていますが、動物性飼料を完全に禁止した後も発生が続くことから、詳細な感染要因について不確定なことも多く、隣の牛房や別の飼料のコンタミネーションを防ぐためだということです。この農場はこのような立派な試験畜舎が多数建ち並ぶ大規模な試験農場で、牛だけでなく農場内の別のエリアでは綿羊の試験も行われています。その日の臨床症状検査をする牛房の通路には移動式の柵場が事前に設置されています。この柵場に牛を1頭ずつ搬入し、精神状態や人が接触した時の反応、目、耳介、鼻鏡、口唇、眼底などの頭部の器官の状態や反射を検査していきます。また、首、背部、腹部、四肢への刺激、接触、音やカメラ用フラッシュを使った光への反応、歩行、走行やターンなどおよそ10分間で40項目以上の記録を取っていきます。これらの試験はブラインド・テストであり、ティムはどの牛が BSE に感染しているのか知らされていません。気の荒い性格の個体もあり、外傷や脳内接種で部分麻痺を呈した個体も含まれています。野外例においても個々に様々な要因を有することから、どの項目が陽性だから BSE と言うわけではなく、臨床症状検査全体で進行性的の変化をとらえることが重要であるようです。

このような検査を3カ月に一度検査行いますが、前



図3 BSE 感染試験牛の臨床症状検査

述のように他の牛房とのクロスコンタミネーションを避けることから、1棟で1日1房のみの検査で、終了後は入念に清掃し、次亜塩素酸ナトリウムで消毒を行います。そのため牛舎はいつも塩素臭がしていました。床面は特殊な素材で、耐薬性でグリップの効く構造に非常に高価なものらしいです。

Drayton から戻ったあとも、ティムは時間があれば私を臨床症状検査に連れて行ってくれました。VLA-Weybridge は、サーベイランス事業も行っていることから、英国各地から BSE やスクレイピーの野外例の検査も行っています。3月16日、VLA-Weybridge に搬入された9歳のアイリッシュ種雌は、2003年10月から半年間、BSE 感染を疑い観察されてきました。ホーキンスやティム曰く、「BSE の典型的な症状を呈した症例だ」とのこと。翌日、ティムの臨床症状検査に私も同行しました。牛房へは静かに近づくようにとティムからの指示。そっと近付いた牛房にはホルスタイン種を小柄にした牛が、削瘦はしていますがしっかりと起立していました。教科書やマニュアルでは何度も見た「音や光への過敏な反応」などの基本的な BSE の症状も、実際の観察で説得力が違います。牛房内の患畜は、頭を低くし、我々をじっと凝視します。時折、肩の辺りの筋肉を痙攣のように細かく動かし、人の動きや物音には動揺するかのよう素早く首を振りまします。ティムは、壁の上から掌を出し、大きく振り動かしました。牛は、手の動きに1回、2回と威嚇、突進しようとしまします。ここで房から牛を出し、通路での歩行を調べることにしました。ビデオカメラで撮影している私とスタッフの一人は危険なので柵の外に待避し、そこからカメラを構えます。牛は、壁に沿うように進み、歩様は若干後肢と腰にフラ付きが見られますが、先ほど牛房で見た典型的な症状と比べれば、微妙な所見でした。柵場に入れての詳細な検査を試みましたが、牛が柵場を警戒し、攻撃的な興奮状態になり危険であるため断念しました。この2日前にも、BSE ではないかと疑われた牛が、VLA-Weybridge に搬入されました。この牛は、牛房内で旋回運動やよく啼くなど



図4 BSE 発症牛

神経症状を呈していましたが、人への攻撃的な挙動は示さず、ティムはBSEを否定していました。その後、脳脊髄液の検査で、脳炎であることが判明し、リステリア症が疑われました。

BSEの研究を行う上で、獣医師として実際に見たことも無い病気の研究を研究することに、これまで非常に心苦しい気持ちを少なからず持っていました。今回、本当の症例を目の当たりにし、臨床症状でBSE診断のポイントを研修できたことは、非常に大きな収穫となりました。

### 研修3：病理組織診断と脳内接種と……

ホーキンスの上司であり、神経病理の病理検査部門のリーダー、マリオン・シモンズ博士は、BSEの病理診断の権威で、この研修で数回、直接BSEやスクレイピーの病理組織診断法を、VLAに蓄積されたBSEの病理標本を使って、教えて頂くことができました。またすでに退官されているとのことですが、BSE研究の第1人者であるウェルズ博士から直々にVLAでのBSE脳内接種試験法を教わる機会も頂きました。私からも畜試で行った脳内接種によるBSE感染試験を紹介し、もともとVLAの感染試験法を元に設計した畜試のプロトコルでありましたがいくらか独自の手法



図5 テムズ川に架かるタワーブリッジ

を加えたもので、ウェルズ博士も非常に関心を持って頂き、有意義な意見交換することができました。その他、病理免疫組織化学標本の作製、SAF(スクレイピー関連繊維)の電顕、ウエスタンブロット法、フローサイトメトリー等短い期間でしたが、幅広い研修を行うことができました。

今回の研修では、VLAのBSE研修プログラムだけでなく、生活面でも大変貴重な体験をすることができました。この体験は、試験研究ばかりか今後の人生の糧になることは間違い無いと思っています。最後になりますが、宿のおばさん、VLAのスタッフの方々、滞在中に出会ったすべての人に感謝するとともに、この研修の機会を与えて下さった方々にお礼申し上げます。