

特に動物の TSE 及び BSE のリスクに関する動物由来レンネットの安全性

欧州委員会

保健・消費者保護総局

理事会 C - 科学的意見 C1 - 科学的意見のフォローアップおよび普及

意見書

特に動物 TSE および BSE に起因するリスクに関する動物性レンネットの安全性

2002 年 5 月 16 日の科学運営委員会会議にて採択

報告書：

特に動物 TSE および BSE に起因するリスクに関する動物性レンネットの安全性

2002 年 5 月 2 日の TSE/BSE アドホックグループ会議にて最終合意

2002 年 5 月 16 日の科学運営委員会会議に提出

意見

背景および職務委託

レンネットは、動物用飼料や人間用食料（チーズ、補助食品など）、医薬品、ラクトースの生産に使用されている。レンネットは、動物（主に仔牛と成牛）や植物性材料を原料として生産することが可能であり、また遺伝子組み換え技術を利用して生産することもできる。レンネットには、(バイオ技術工程や一部の植物性原料を利用する他に) TSE に感染しやすい一部の動物種を原料としている場合がある。そのため、当科学運営委員会 (SSC) を招集し、仔牛、成牛、小型の反芻動物、豚から採取したレンネットについて、動物 TSE リスク、および特に BSE リスクに関連する安全性に関する総合意見書を作成した。同意見書では、採取方法に起因するリスク、上皮組織に起因するリスク、リンパ系組織による汚染、飼料による汚染、フィードバン（飼料規制）、二次汚染した飼料に起因するリスク、原料調達源の地理的要素などを取り上げている。

当科学運営委員会は、TSE/BSE アドホックグループに対し、上記テーマに関する科学報告書の作成を依頼した。同報告書は、その意見書の作成に際して行われる議論における情報源として利用することができる。また本節以降、本意見書では特に仔牛と成牛を由来原料とする動物性レンネットのみを対象とする意見を述べているが、その根拠としても同報告書を利用している。

意見

本節以降、当科学運営委員会が述べる意見は、動物性レンネットが、人間による摂取に適した動物から採取した材料を由来原料とするものであることを前提としている。

A. 反芻動物を由来原料とするレンネット

レンネットが有する TSE 感染性の発生源としては、第四胃、食肉処理時点で内腔内に存在する TSE 感染飼料、もしくは二次汚染があげられる。

現在、EU で施行しているフィードバンは、牛と小型の反芻動物とを対象とし、同等に扱っている。したがって、食肉処理時点で内腔内に TSE 感染飼料が存在する可能性は除外して考えるべきである。現在、EU 食肉処理場では、二次汚染のリスクを低減する複数の TSE リスク低減戦略が施行されており、この戦略を正しく実施すれば、そのリスクは解消されるはずである。

第四胃に関連するものとして想定されるリスクに関して、当科学運営委員会では、以下のように考えている。

1. 仔牛・雄牛レンネット

GBR カテゴリ I 各国では、仔牛や成牛から採取した第四胃に BSE 感染性が存在するリスクは無視できる程度である。

これまでに行われた入手可能な研究結果は限られているが、それによれば、畜牛の体内において BSE 感染性が存在する部位は極めて限定的であり、第四胃はその部位に含まれていないことが示唆されている。現時点における知見によれば、添付した TSE/BSE アドホックグループ報告書で特定している採取・貯蔵条件（フィードバン、二次汚染の防止、接続している腸部を除去した上での第四胃の採取・加工）に基づいて食肉処理を行い、人間による摂取に適しているとして合格した仔牛・成牛（年齢を問わず）の第四胃を由来原料とするレンネットの BSE リスクは、地理的 BSE リスクレベルが I を上回る各国であっても無視できる程度である。

2. 小型の反芻動物レンネット

小型の反芻動物に関して入手可能なデータからは、感染性に関するリスクが第四胃に存在する可能性について、仔牛・成牛の場合と同程度の確証をもって否定することはできない。一部のデータによれば、実験的に BSE に感染させた羊の前胃と第四胃から PrPSc が検出されたことが示されている。ただし羊については、BSE が自然発生したという報告は一切行われていない。

理論上、スクレピーに感染した小型の反芻動物の第四胃は、スクレピー感染性を有する可能性がある。しかし現時点では、リスクは生じないものと考えている。

複数の SSC 意見書に、小型の反芻動物に起因する BSE リスク評価に関する報告が記載されている。野外条件下で生息する小型の反芻動物の群に BSE が存在する可能性があるとするれば、レンネットにもリスクが存在する可能性があることになる。したがって、小型の

反芻動物（羊、山羊）の消化管内に（フィードバンなどを理由として）**BSE**に感染した飼料が残っている可能性がある場合、あるいは原産国で小型の反芻動物への**TSE**の感染が発生したことが判明した場合には、このような動物種を原料として、仔牛レンネットや雄牛レンネットと同様の方法を用いて生産したレンネットに起因するリスクは無視できないものとなる。

3. 乳清を由来原料とするラクトースの生産、ならびに医薬品に使用する仔牛レンネット
当科学運営委員会は、**EMEA** 欧州医薬品委員会（**CPMP**）、および同委員会バイオ技術作業部会による 2002 年 2 月 27 日付の結論に合意するとした 2002 年 4 月 5 日付の声明を正式に承認している。上記の結論では、人間による摂取に適した仔牛の第四胃を原料とし、上記 2002 年 2 月 11～13 日付 **EMEA** 報告書に記載されている手順に従って生産したレンネットについては、医薬品級ラクトースにおける **BSE** リスクは無視できる程度であるとしている。

4. レンネット処理乳を由来原料とする派生物

上記の結論に基づき、添付の報告書に定義するレンネット処理乳由来の派生物（凝乳由来のチーズ、ならびに乳清由来のラクトース、ラクツロース、ガラクトース、エタノールなど）の **BSE** リスクは、同様に全て無視できる程度となる。ただし、その生産過程において、他の動物を由来原料とする製品を一切使用していないことを条件とする。

B. その他のレンネット由来原料

5. 豚を由来原料とするレンネット

食肉処理時に豚の消化管内に **BSE** 感染飼料が存在していない場合には、上記と同様の方法を用いて生産したレンネットにおけるリスクは無視できる程度となる。

6. 動物以外を由来原料とするレンネット

動物以外を由来原料とするレンネットには、他の動物由来原料を添加しない限り、**TSE** に起因するリスクは存在しない。

I. 職務委託

当科学運営委員会（**SSC**）は、仔牛、成牛、小型の反芻動物、豚から採取したレンネットについて、動物 **TSE** リスク、および特に **BSE** リスクに関連する安全性に関する意見書を作成することを目的として招集された。同意見書では、採取方法に起因するリスク、上皮組織に起因するリスク、リンパ系組織による汚染、飼料による汚染、フィードバン、二次

汚染した飼料に起因するリスク、原料調達源の地理的要素などを取り上げている。

当科学運営委員会は、TSE/BSE アドホックグループに対し、上記テーマに関する科学報告書の作成を依頼した。同報告書は、その意見書の作成に際して行われる議論における情報源として利用することができる。

2002年5月2日のTSE/BSE アドホックグループ会議において、R・ブラッドリー博士が作成した草案に基づき、最新報告書が採択された。

II. 報告書

II.1. レンネットに関する背景情報

レンネットとは、反芻動物（主として仔牛と成牛）の第四胃（皺胃またはレンネットバッグ）からの抽出物であり、酵素作用により乳を凝固させる機能を備えている。辞書の定義によれば、「乳を凝固させる物質。特に仔牛の胃で生成される。」とされている。フランス語では、レンネットのことを *présure* という。

レンネットの抽出には、子羊、子山羊、豚、野兎の胃も利用されているが、主に使用されている畜種は畜牛（仔牛、成牛）である（米国酪農評議会、1992年）。第四胃から抽出される酵素はキモシンとペプシンである。これらの酵素は、粘膜に含まれる腺細胞で生成される。

胃から抽出された酵素のうち、乳を凝固させる酵素のことを俗にレンニンという。乳の凝固に使用するその他の物質には、植物由来原料や、動物以外の原料から生産するものがある。植物由来原料としては、チーズ・レンネットハーブ「レディースベッドストロー（ガリウム・ヴェルム）」などがあげられる。リゾムコール・ミハイ、ムコール・プシルス、クリフォネクトリア・パラシチカが生成する菌体酵素も、乳の凝固に利用することができる。これらの酵素は、畜牛の第四胃を由来原料とするレンネットよりも温度変化に対する耐性が強い。その他の植物性物質（イチジク、パイナップル、バクテリアなど）を原料として生産した凝固剤は、レンネットの代用品としては機能が劣っている。また酵母（クルベロミセス・ラクチス）、バクテリア（大腸菌）、菌類（アスペルギルス・ニガー）を利用した遺伝子組み換えキモシン（仔牛レンネットに含まれる主な酵素）が生産されている。

1874年、デンマークの化学者クリスチャン・ハンセンは、コペンハーゲンに研究所を設立し、仔牛・成牛の胃を由来原料とするレンネットの商業生産を初めて開始した。1918年には、英国に Chr・ハンセンラボラトリーズの社名で取引を行う工場を開設し、チーズ生産業界に対して重要な貢献を果たした。他の国々にも、同じ社名で取引を行う複数の研究所が設立されている。

1960年代には、チーズの生産量が大幅に増加し、動物性レンネットの不足が生じた。そのため、植物性レンネットに対する需要が増加し、盛んに利用されるようになった。

その後、遺伝子組み換え技術の進歩により、アスペルギルス・ニガーを原料とし、同技

術を用いて生産されたクローン化キモシンの利用が始まった。例えば現在、英国では、少なくとも3社が動物以外を由来原料とするレンネットを生産している。英国のチーズ製造市場を支配しているのは、遺伝子組み換え（GE）レンネットである。その主な理由は、動物性レンネットは生産コストが高く、したがって必然的に高価な製品となることにある。これまでに判明している範囲では、GEレンネットや植物性レンネットのいずれにおいても、その生産には動物性レンネットを使用しておらず、この種のレンネットを使用して製造されたチーズは、ベジタリアンによる摂取に適した商品として受け入れられている。

レンネットは、主にハードチーズの製造に使用されており、ソフトカッテージチーズやフロマージュ・フレの製造にはほとんど使用されていない。乳清を原料としてチーズを製造する際には、副産物としてラクトース（乳糖）、ラクツロース、エタノールが生成する。乳清は、全乳や部分脱脂乳、脱脂粉乳（遠心分離によりバター脂肪／クリームを除去した乳）にレンネットを添加した際に生成する液状の最終生成物である。乳清から生成したラクトースは、医薬品や生物学的製剤の製造に重要な役割を果たしており、また菓子類の製造にも利用されている。ラクトース製造業者によれば、製薬業界で使用されているラクトースの約90%はレンネット由来の乳清を原料として生産されたものである（EMEA, 2002）。乳清は豚用飼料や、他の動物用飼料にも使用されているとみられ、少なくとも過去には乳児食に使用されていたことがある。その他の主なレンネット処理乳製品としては、チーズ製造の原料となる凝乳があげられる。また調理用として、少量のレンネットが販売されている。

レンネットを用いて乳を処理すると、50～90%の乳清と、10～50%の凝乳に分離する。これは、その後も引き続きチーズの長期熟成を促す働きをする。

用語、由来原料となる動物の年齢および酵素の組成

レンネット生産用の第四胃は、仔牛または雄牛（食肉処理した成牛）のいずれかを由来原料としている。取引に際しては、仔牛の第四胃はヴェル、成牛の第四胃はリードと呼ばれている。この場合、品種、性別、酪農場、肉用型に関する規格は指定されていない。

ヴェルは、食用の新生仔牛または授乳期の仔牛から採取する。その年齢の上限は正確には定められていないが、一般には月齢6ヵ月とみなされている。この種のヴェルから生産した製品を「仔牛レンネット」という。

リード（雄牛リードという）は、食肉用として飼育・販売された成牛から採取する（ただし雌牛を含む）。雄牛リードから生産した製品を「牛レンネット」という。

注：「牛レンネット」という用語の使用・解釈にあたっては、注意を要する。取引に際しては、成体動物のリードから生産した牛レンネットのみを指す言葉として使用される。一般読者は、仔牛から生産したレンネットは「牛レンネット」には含まれていないと解釈すべきである。仔牛から生産したレンネットも牛を由来原料とするものではあるが、「仔牛レンネット」と呼び、区別している。

本報告書では混乱を避けるため、成牛から生産したレンネットを指す用語として「雄牛レンネット」を、仔牛のみから生産したレンネットを指す用語として「仔牛レンネット」を使用する。牛から生産した全てのレンネットを指す必要がある場合には、その用語として「仔牛・雄牛レンネット」を使用する。

2002年には、(1989年と比較して)動物以外の由来原料から生産したレンネットの量が増加している。また現在でも仔牛レンネットは使用されているが、欧州における雄牛レンネットの需要は低下している。

ヴェルとリードとは、全生産段階において隔離されている。そのため、ヴェルとリードとでは、レンネットに含まれる二種類の重要な酵素(ペプシン、キモシン)の濃度が互いに異なっている。したがって、(ヴェル由来のものと、リード由来のものとの)二種類のレンネットを生産することにより、酵素の比率に関する顧客の要件に基づいて最終製品を生成することができる。ただし英国においては、ほとんどの顧客の要件を満たすものとして、以下に示す基本的な4種類のレンネットを生産している。

- ・標準チーズレンネット - 仔牛レンネット 85%、雄牛レンネット 15%
- ・レンネットエキス - 希釈仔牛レンネット 100%
- ・スタボチーズレンネット - 雄牛レンネット 100%
- ・カボチーズレンネット - 仔牛レンネット 50%、雄牛レンネット 50%

仔牛・雄牛レンネットのおおよその組成を以下に示す。

- ・動物由来原料 キモシン ペプシン レンネットの種類
- ・新生仔牛 100% 0% 仔牛
- ・食肉用仔牛 80-90% 10-20% 仔牛
- ・成牛(雄牛) 20% 80% 牛(雄牛レンネット)

現在、レンネットの生産に使用している由来原料となる動物の年齢は不明であるが、レンネットのキモシン:ペプシン比は75:25以上を維持している(EMEA, 2002)。したがって、月齢6ヵ月未満の仔牛が大部分を占めているものの、それよりも年齢の高い畜牛もある程度使用されているものと思われる。

キモシンは、キモシンAとキモシンBの二種類の形態で存在する。どちらの形態となるかは、遺伝的に決まる。キモシンAとキモシンBとは、対応する遺伝子のポジション244(プロ配列は計数しない)のアミノ酸により、化学的に異なる性質を有している。そのため、動物の個体ごとにキモシンAまたはキモシンBのいずれかを生成している。

キモシンAは、ポジション244にアスパラギン酸を、キモシンBは同ポジションにグリシンを有している。そのため電荷にわずかな差が生じ、ひいては等電点にわずかな差が生じる。またこの二種類のキモシンには、貯蔵中の安定性にもわずかな差がみられる。商用として生産されているレンネットは、この二種類のキモシンの混合物である。実用上は、キモシンAとキモシンBとの間には上記の他に重要な違いはなく、同じような作用を行う。

まとめ：レンネットとは、多くのチーズの製造時に使用される重要な凝固剤である。その主な機能は、カゼインなどの乳タンパク質を凝固させることにある。このような目的でレンネットを使用した場合、その一部は（チーズの原料となる）凝乳中に残留し、また一部は動物飼料や乳児食への使用が想定される乳清中に残留する。乳清にさらに処理を加えることにより、ラクトースなどの副産物を抽出することができる。ラクトースは、医薬品や菓子類に使用される。レンネットは、動物（主に仔牛と成牛）や植物性材料を原料として生産することが可能であり、また遺伝子組み換え技術を利用して生産することもできる³。本報告書のこれ以降の節では、動物、特に仔牛と成牛から生産したレンネットのみを検討対象とする。判明している限りにおいては、上記以外の材料を由来原料とするレンネットの生産には動物由来原料は使用されておらず、したがって以降の節では検討の対象から除外する。

II.2. リスク評価

II.2.1. 危険因子

本リスク評価においては、危険因子として BSE 原因物質を検討対象とする。その理由は、BSE 原因物質が畜牛の BSE の原因として結論付けられており、また人間の vCJD や、ウシ科・ネコ科に属するその他さまざまな種の TSE の原因として推定されていることにある。レンネットに関しては、現時点で動物性レンネットの生産に使用されていることが判明している動物由来原料は畜牛の第四胃のみであり、したがって危険因子の原因となりうるのは畜牛の第四胃のみとなる。

II.2.2. リスク（畜牛）

仔牛・雄牛レンネットは、第四胃のみを原料として生産されている。したがって本リスク分析では、第四胃に内在している感染性に起因するリスク、または同じ屠体または異なる屠体から採取した感染原料による由来原料の汚染に起因するリスクに重点を置く。

レンネット生産において主に使用されている原料として判明しているのは牛の第四胃のみである。したがってリスク分析では、仔牛と成牛から採取した第四胃に起因するリスクについて検討する。レンネットの由来原料となる他の畜種を含む飼育動物の中で、飼料に含有される BSE 原因物質に暴露した後に疾患を自然発症することが判明しているのは畜牛のみである。羊や山羊の場合、実験的に経口投与した脳物質に含まれる BSE 原因物質には感染しやすい（一方、豚や家禽は感染しないとみられている）。ただし、感染した哺乳類の肉骨粉（MBM）を含有する可能性のある濃縮試料、または誤って MBM に汚染された可能性のある濃縮飼料を投与された動物種には、第四胃の粘膜内層への感染性物質の吸収の有無に関わらず、全て理論的には食肉処理時点で第四胃の内腔内に上記の感染物質が存在する可能性があることが指摘されている。EU では、MBM など各種の動物タンパク質製品飼

料を動物種に投与することが禁止されていることが注目される。EU 域内において TSE 規制が完全に施行されていることを前提とした場合であっても、なおも輸入した仔牛・成牛の生体、第四胃、レンネット、またはチーズなどレンネットを含有する製品、もしくはレンネットに暴露した製品に起因する TSE リスクが存在しうる。想定されるリスクは、全て由来原料となる各国、特に地理的 BSE リスク (GBR) が 1 を上回る各国におけるリスクによって左右される。BSE に起因するリスクは GBR と同様に常に変動しているため、各国の BSE リスクが変化すれば、現在の各国の区分が変化する可能性がある。

まとめ：レンネットにおける最終的なリスク、または残存リスクは、第四胃に内在している BSE 感染性、もしくは誤って第四胃を汚染した BSE 感染性、レンネット生産時に使用した物理的・化学的過程による影響、凝乳からのチーズ製造時もしくは乳清の追加処理時に生じるその後の還元反応によって左右される。

3 2002 年時点において、英国では遺伝子組み換え技術が主に利用されている。

II.2.3. 動物由来原料調達源の地理的要素 (畜牛)

リードやヴェルの調達源の地理的要素は、原産国における価格、入手可能性、流行性疾患 (口蹄疫、ブルータング病など) の影響により、時間とともに変化する可能性がある。

現在、EU では、仔牛・雄牛レンネットを、オーストラリアおよびニュージーランド (GBR 1)、欧州大陸 (GBR 2、3)、米国 (GBR 2) を原産国とする仔牛・成牛の第四胃を原料として生産している (EMEA, 2002)。現在 EU で生産している仔牛・雄牛レンネットは EU 域内で使用されており、また一部については輸出されているものと思われる。チーズ、ならびに乳清から得られるその他の副産物についても、同様に直接使用もしくは輸出され、または製品中に使用されているものと思われる。

現在 (2002 年)、英国、アイルランド、ポルトガルでは、仔牛・雄牛レンネットの生産を行っていない (EMEA, 2002)。また欧州で畜牛の第四胃を原料として商業規模のレンネットを生産している国では、地理的 BSE リスク評価カテゴリ IV の各国 (現時点では英国とポルトガル) や、スイス、アイルランドからは原材料を調達していないと主張している。

これまで英国では、ヴェルの約 90% をオーストラリア、ベルギー、フランス、ニュージーランド、スイスから輸入していた。残りの 10% は、主にイングランド西部産のものであった。リードは、50% を英国 (主にスコットランドと北アイルランド) 内で調達し、残り 50% をドイツ、オランダ、米国を中心とする外国から調達していた。これまで、英国で生産した仔牛・雄牛レンネットは英国内で使用する他、欧州と米国にも輸出していた。

1996 年までは、毎年、英国で生まれた約 500,000 頭の仔牛が、主に食肉生産用として、英国から他の加盟国に輸出されていた。この種の輸出を統制する規則により、BSE に感染した種雌からの仔牛の生産は禁止され、そのような仔牛については月齢 6 ヶ月に達する前に輸出先国で殺処分しなければならないと定められていた。以上のような条件に基づき、

BSE に起因するリスクは無視できる程度であるとみなされており、さらに 1996 年には英国を対象としてこの種の取引が禁止され、その後ポルトガルからの仔牛・成牛の取引についても禁止された。

II.2.4. 由来原料となる動物の定義（畜牛）

第四胃は、人間による摂取を目的として認可食肉処理場にて食肉処理され、正式な生前・死後検査を受けた上で人間による摂取に適しているとして合格した動物のみから採取される。食肉処理場における食肉処理の全工程とその後の処置については、理事会指令 64/433 および 93/43、ならびに採用している危険分析・重要管理点手続に基づく正式な管理を受ける（EMEA, 2002）。

II.2.5. 食肉処理場における二次汚染に起因するリスク（畜牛）

塞栓症による感染物質の蔓延（EC, 2002a を参照）。

この種のリスクが発生する原因の第一は、法律に基づいて出血による屠殺前に行われる失神処置の結果として生じうる二次汚染にある。現在、月齢 6 ヶ月以下の仔牛に対して使用されることが多い電撃処置は、リスクが極めて小さいとみなされている。月齢 6 ヶ月を超える畜牛に対しては、頭蓋骨を貫通し、脳に損傷を与える方法によって失神させる場合がある（この方法は、仔牛に対しても用いられることがある）。カートリッジ操作型家畜用ボルト銃を使用するこの方法により脳塞栓が生じ、静脈系に侵入することを示す証拠は正式には得られていないが、この見解を裏付ける研究結果の報告数は増加している。圧力下で空気を頭蓋腔内に注入する家畜用ボルト銃や、脳を貫通した後に脊髄を破壊する方法では、脳塞栓が静脈系に侵入するリスクが生じる可能性があることが示されている。このような血栓は、心臓または肺の右側に捕捉されるか、もしくは刺傷から血液容器に流れ出す血液中に存在すると考えられる。ただし、この件に関する最新報告書（EC, 2002a）では、牛の失神処置に関して入手可能な最新データに決定的なものは存在しないとしており、この件について検証するためにさらなる研究を実施し、塞栓が体循環して第四胃を含む遠隔組織に拡散するリスクについて調査するよう勧告している。現在行われている失神処置法のうち、塞栓に起因するリスクが存在する方法については、EU 全体で使用を禁止している。また、月齢 30 ヶ月を超える動物（事故死した動物については、月齢 24 ヶ月を超えるもの）から採取した脳に対する PrP 試験の実施を EU 全体で義務化し、陽性反応を示した屠体・組織の除去・破壊、ならびに食肉処理ライン上で処理を行った屠体が陽性反応を示した場合には、その屠体の直前に処理を行った屠体とそこから採取した組織の除去・破壊、およびその直後に処理を行った屠体二体の除去・破壊を実施しており、その結果、残存リスクは最小限に抑えられている。したがって EU においては、現行法を遵守し、執行することを条件として、中枢神経系からの塞栓の拡散による第四胃への BSE 感染拡大のリスクは、無視できる程度であるとみなされている（EC, 2002a）。

特定危険部位（SRM）からの事故による二次汚染のリスク

仔牛・成牛から採取した SRM とは、食肉処理した畜牛の体内で BSE に感染している部位の大部分を含んでいるとみられる組織である。脳に起因するリスクの一部については、前項で説明している。血液（循環系内部の血液を除く - 上記を参照）に起因するリスクとして想定されるものについては、屠体を垂直に吊り下げた状態で腹部の下に位置する箇所から出血処理を行い、出血が止まった後に腹部を切開しているため、無視できる程度となる。衛生規則を遵守していれば、腹部を切開する前に頭部を除去するため、直接もしくは間接的に第四胃を二次汚染するリスクはない。脊髄と脊柱の部位については、腹腔から胃と腸を除去し、ガットルームに移動するまで、屠体を解体して脊髄と脊柱をむき出しにすることはないため、いずれに関してもリスクはない。またロッキング（食道を閉鎖・密封し、胃の内容物の漏出を防止する処理）とバギング（直腸を密封し、糞便の漏出を防止する処理）により、これらの汚染源に起因する第四胃の外部表面汚染を防止している。

ガットルームへの入室時に、約 1cm の幽門括約筋の範囲内で幽門を切断して十二指腸を切り離し、胃から腸を除去する。腸は全て SRM であるが、BSE 感染動物の場合、切断箇所から数メートル離れた回腸遠位部にのみ感染性を有することが実験結果から報告されている。したがって、この汚染源に起因するリスクは、無視できる程度であるとみなすことができる。

第四胃を第三胃から切断し、分離する。数少ない研究結果によれば（詳細について次節を参照）、第三胃、もしくは前胃のいずれについても、BSE の自然感染した場合、あるいは実験的に感染させた場合のいずれについても、BSE 感染性は検出されていない。したがって、これらの組織に起因する BSE の二次汚染リスクは、無視できる程度であるとみなすことができる。

第四胃の内容物については、第三胃から幽門（十二指腸）末端に向けて絞り出す。第四胃を吊り下げ、外部の脂肪組織と付着組織（血リンパ節および／または小リンパ節群もしくは血リンパ節群を含む場合がある）を除去する。リンパ節または腸間膜脂肪には BSE 感染性は見つかっておらず、したがってこれらの汚染源に起因する汚染は、特にリンパ節被膜（存在する場合）を切断することなく除去した場合には、無視できる程度であるとみなすことができる。実際、このような処理を行うことにより、微少な感染性がまれに生じたとしても、処理を進める前に除去してしまうため、リスクの低減が可能であると思われる。

ヴェルについては、切開もしくは洗浄を行わない。ヴェルは 24 個または 25 個（オーストラリア産については 100 個）のバッチ内で冷凍して送付し、使用するまで -15°C 以下の温度で冷凍状態を維持する。

リードについても同様に脂肪を除去し、トリミングを施し、切開し、粘膜の表面を水で軽く洗い流す。さらに幽門頸部を除去する。残りの部分については、殺処分実施日に 20 個

のブロックに分けて冷凍し、処理検査室に送付する。使用するまで-15℃以下の温度で冷凍状態を維持する。

II.2.6. 牛の第四胃内の BSE 感染性に起因する内在リスク（畜牛）

理論上、第四胃壁内には、BSE 感染性を有する、あるいは複製する可能性のある主な組織が二種類存在する。すなわち、神経組織とリンパ網内系組織である。消化管の腸管筋叢が特定の感染性を有しているかどうかを示す方法はまだ発見されていないが、マウス

(Kimberlin, 1986) とハムスター (Beekes, Baldauf and Diringer; 1996, McBride and Beekes, 1999) に関する研究結果からは、消化管と中枢神経系との間の感染性の転移には自律神経系が関与していることが示されている。新生仔牛の場合、第四胃壁内にはリンパ網内系組織が形成されていない。年齢の高い仔牛の場合には、少数のリンパ濾胞が存在する。成体動物から採取した第四胃の固有層には、多数のリンパ結節が存在する。その一部には胚中心が明確に認められ、またリンパ結節の一部は粘膜下層に侵入している。また粘膜の表層には、多数のリンパ球系細胞が存在する。この種の細胞は、ヴェルよりもリードに多く存在する (R. Bradley, 未発表)。

したがって理論的には、仔牛と成牛の第四胃内には、TSE に感染し、TSE 原因物質を複製する機能を備える可能性のある組織が存在する。この種の組織は、第四胃壁の固有成分として分布しており、したがって事実上、解剖することが不可能であることから、感染性に関する生物学的検定を個別に行うことはできない。ただし、感染性のマーカーとして PrPSc を使用し、第四胃の免疫組織化学的検査を実施することにより、その疾病状態に関する情報を得ることができる。しかし、BSE 原因物質に暴露した、あるいは感染した仔牛または成牛の第四胃を対象としたこの種の研究に関する具体的な報告は行われていない。

BSE に自然感染した牛の組織と、実験的に感染させた牛の組織を対象として実施した集団生物学的検定結果から、BSE に感染した畜牛の第四胃の組織成分に感染性が生じる可能性は極めて低いことを示す間接的な証拠がいくつか得られている。これらの証拠は、TSE に自然感染した羊や、実験的に感染させた羊の体内で生じる感染性と比較して、その分布が限定的であることを示唆している (EC, 2002)。最近では、BSE に自然感染した腸内と、実験的に BSE に暴露した仔牛の体内における PrPSc の有無に関する免疫組織化学的研究が行われ、過去の感染性研究結果を補完するデータが得られている。

BSE が自然発生した畜牛の胃・腸内、あるいは BSE に自然感染したことが確認された脳組織に実験的に暴露した後の畜牛の胃・腸内の感染性および／または PrPSc に関する研究結果の概要を以下に示す。

BSE が自然発生した場合：

RIII マウス体内における検定（心臓内および腹腔内経路を通じて接種）を実施した結果、BSE の臨床例からは、第一胃、第二胃、第三胃、第四胃、回腸遠位部および近位結腸の上皮組織（第一の臨床例による）、中腸、遠位結腸および直腸の上皮組織（第二の臨床例による）、ならびに遠位小腸の上皮組織（第三の臨床例による）の各組織に関する感染性は観察されなかった（Fraser and Foster, 1994）。回腸遠位部内の PrPSc に関する免疫組織化学的研究によれば（ただし消化管の他の部位は対象外）（Terry et al. 発表に向けて提出済）、BSE が自然発生した 29 件の臨床例について、回腸遠位部のリンパ系組織における免疫染色は検出されなかった。そのうち 9 件の畜牛については、腸管筋叢内の狭い領域に細粒染色が観察された。

実験的に暴露した BSE : (マウス接種による)

第四胃の幽門部壁内の検定からは、BSE に自然感染したことが確認された脳組織に実験的に経口暴露した後の潜伏期間全体を通じて連続的に殺処分した畜牛の体内には感染性は検出されなかった（Wells et al, 1996; Wells et al, 1998; EC, 2002）。また本研究に使用した動物から採取した消化組織の全範囲では（Wells et al, 1996）、回腸遠位部にのみ感染性が観察された（Wells et al, 1998; EC, 2002）。同研究に使用した動物から採取した回腸遠位部内の PrPSc に関する免疫組織化学的研究では、過去の感染性研究結果と同様に、潜伏期間を通じた全ての時点において、リンパ系組織内にプリオンタンパク質の疾患特異的形態が存在することが確認された（Terry et al. 2002, 発表に向けて提出済）。また神経叢内の PrPSc は、臨床症状の発現が観察された後に限り、暴露後 38 ヶ月後に殺処分した動物一体、および暴露後 40 ヶ月後に殺処分した動物一体の腸管筋叢にのみ観察された。さらに免疫組織化学的研究を追加実施し、腸間膜リンパ節と（第四胃を除く）全ての腸に対して PrPSc に関する検査を行った。この研究では、BSE が自然発生した脳 100 g を月齢 4~6 ヶ月の仔牛三体に暴露した後、月齢 10~12 ヶ月で殺処分した。その結果、回腸遠位部のリンパ系組織にのみ、PrPSc が検出された（Wells, 2001; Terry et al. 2002, 発表に向けて提出済）。これらの動物から採取した腸の腸管筋叢または粘膜下層叢のいずれにおいても、免疫染色は検出されなかった。

この結果は、スクレピーに自然感染した羊とは極めて対照的である。羊の場合、潜伏期間の早期段階でリンパ系組織と腸神経系のニューロンの双方の広い範囲で関与が見られたことが報告されている。したがって、仔牛と成牛の場合、上記の由来原料に起因する BSE リスクはほとんど存在しないものと思われる。

この事実は、リスクがまったく存在しないことを意味するものではない。畜牛組織の BSE 感染性に対するマウスの感受性が畜牛よりも低いという欠点を克服するため、実験的に BSE に感染させた畜牛から採取した複数の組織を、心臓内経路を通じて畜牛に接種した。マウス体内では感染性が検出されなかった組織の中で、畜牛に接種した際に感染性を示し

た組織は、これまでのところ観察されていない。ただし、第四胃にはこの方法による接種は行われていない。

以上の全般的な研究結果によれば、**BSE** に自然感染した畜牛や、実験的に感染させた畜牛の体内における **BSE** 感染性の分布は、スクレピーに自然感染した羊・山羊や、実験的に感染させた羊・山羊の体内におけるスクレピー感染性の分布と比較して限られていることが明確に示されている。事実、仔牛と成牛の体内で **BSE** 感染性が観察された消化組織は、第四胃から数メートルの遠位にある回腸遠位部のみである。したがって、適切な食肉衛生規則を施行していれば、回腸遠位部による第四胃の汚染リスクは無視できる程度のもとなる。

II.2.7. 感染飼料に関して想定される問題（畜牛）

以上の考察から、健康な仔牛・成牛の第四胃内に高レベルの **BSE** 感染性が存在することを示す証拠はないと結論づけられる。事実、入手可能な全ての証拠が、上記のような感染は本質的に生じていないか、あるいは生じているとしてもマウス生物学的検定では検出不能な低レベルであることを示唆している。

BSE 感染肉骨粉（**MBM**）飼料が仔牛・成牛の食餌に含まれていた場合、その牛が **BSE** に感染しているかどうかを問わず、理論的には、食肉処理時点で **MBM** が第四胃の内腔や、消化管の他の部位に存在する可能性がある。この場合、第四胃の粘膜面が、外部からの **BSE** 感染源に汚染される可能性がある。1994 年以降、EU 全体で反芻動物の食餌への **MBM** の混入が禁止され、2000 年以降は、全ての食用動物の食餌への混入が禁止されている。この法律に違反した例がいくつかの国々で生じているが、2002 年における違反の発生頻度は極めて低いと見られる。さらに、特定危険部位（**SRM**）を効果的に除去し、レンダリングに関する基準を強化したことにより、**MBM** に起因するリスクは以前よりも大幅に低減している。いずれにしても、新生仔牛が固形飼料を大量に摂取することはないと考えられることから、新生仔牛の第四胃が上記の経路により汚染する可能性は極めて低い。とはいえ、**BSE** 感染 **MBM** が仔牛・成牛の飼料に誤って混入した場合、成牛はこの種の固形飼料を摂取する可能性が高く、したがって成牛に関するリスクは極めて大きくなるだろう。**BSE** 感染 **MBM** に起因するリスクを完全に無視すべきではないが、**TSE** リスクに関して数多くの **SSC** 意見書が行っている勧告を十分に実行すれば、2002 年時点でリスクが生じる可能性は極めて低いと予想される。

代用乳に **BSE** 感染物質が含まれている場合、その代用乳を与えた後で内腔内に存在する感染飼料に起因するリスクは、月齢 6 ヶ月以下の新生仔牛・食肉用仔牛から採取した第四胃の方が、成体から採取した第四胃よりも大きいものと思われる。由来原料としては、遠位部の脂肪組織以外の牛脂肪（ただし、その感染性については実証されていない）や、牛骨ゼラチンの生産に使用する、骨の脱脂により生成する脂肪（特に脊椎骨と頭蓋骨）が考えられる。現在、EU では、月齢 12 ヶ月以上の畜牛の頭蓋骨を **SRM** に指定しており、一

歳以上の畜牛から採取した脊椎骨を飼料チェーンに混入することを禁止している（ただし、月齢 30 ヶ月を超える牛の廃棄を定めた英国の 30 ヶ月超制度などの類似措置が実施されている場合には、それを理由とした安全上の免除規定がいくつか存在する）。EU では、追加処理（加圧加熱処理など）を行っていない遠位部の脂肪組織から採取した脂肪のみを動物用飼料に使用するように勧告しており（SSC Opinion, 2001）、したがって本意見書が法制化された場合には、BSE 感染飼料を含む第四胃の内腔の汚染に起因するリスクは大幅に低減され、仮定に基づくものとなる。いずれにせよ、現行の法律（SRM 法など）が全て正しく施行されていれば、現時点におけるリスクは無視できる程度であると考えられる。[注：当科学運営委員会の意見書が法制化された場合には、本節について再検討し、必要に応じて修正すべきである。また同様に、近々に予定されている代用乳の定量的リスク評価結果について検討した上で、本節について再検討し、適宜更新／修正すべきである。]

II.2.8. ヴェルとリードの処理（畜牛）

仔牛・雄牛レンネットの生産方法に関する情報は、商業上の理由から公開が制限されている。ただし、1989 年に英国で使用されていた処理工程の主な要素には、ミンチ化、抽出、圧縮、酸性化・浄化、濾過、濃縮、追加濾過、標準化、微生物学的試験、強度試験、包装、貯蔵、発送などが含まれていた。またレンネットは、液状最終製品を由来原料とする乾燥凍結形状（EMEA, 2002）で生産することもできる。

2002 年 4 月 18 日付で同業界が提出した文書には、現在の生産方法に関する一般的な説明と主な特徴が以下のように記載されている。

冷凍胃（乾燥胃の場合もあり）のミンチ化、酵素の抽出、胃残留物からの抽出物の機械的分離、酸性 pH（pH 2.0）での酵素前駆体の活性化、抽出物の中和（pH 5.5）と（濾過または遠心分離による）浄化、限外濾過などによる濃縮、配合、標準化、除菌および品質管理（Harboe and Budtz, 1999）。さらに一部の製品については、胃に自然に存在するキモシンの割合を高めた製品の生産を主な理由として、イオン交換クロマトグラフィーを用いた精製を行っている（Harboe and Budtz, 1999）。

- 塩、緩衝剤および／または保存料の添加の有無に関わらず、ミンチ化した胃の抽出を水中で行う。

- 遠心分離または濾過により、機械的分離を行う。

- 酵素前駆体の活性化には、強酸を添加することにより、pH を 2 またはそれを若干上回る値にする必要がある。それにより酵素前駆体が解裂し、活性化成熟酵素と不活性な短鎖プロペプチド配列が生じる。その他の不活性タンパク質の大部分は、この段階で沈殿する。その後、30 分以上経過した後、加熱することなく（室温で）塩基を添加し、約 pH 5.5 まで中和する。

- 浄化を行うには、凝集剤を添加した後に濾過（一回以上）または遠心分離を行う必要

が生じる場合がある。濾過助剤を使用してもよい。

- 必要に応じ、限外濾過により濃縮を行ってもよい。

- また、特にキモシンの濃度を高めたレンネットを生産するため、ペプシンとキモシンとを分離する必要がある場合には、クロマトグラフィー処理（イオン交換）を行う場合がある。現在、欧州では、超高濃度キモシンを含有する仔牛レンネットの需要が少ないことに注意すべきである。

- 配合には、塩、保存剤（一般的には安息香酸ナトリウム）、緩衝剤の添加を要する。一部の市場では、モノプロピレングリコールを添加している。

- 無菌処理は、精密フィルタ（0.2 マイクロメートルアブソリュートフィルタなど）を通じて行う。

TSE 感染性の低減に関する処理の有効性

酵素（凝乳酵素など）は脆弱な物質であり、TSE 感染価の低減に効果があることが判明している物理的処理や化学的処理に対する耐性を備えていない。したがって、出発原料に想定外に含まれている可能性がある TSE 原因物質を完全に破壊するのは極めて難しい。ただし、製造工程においては、汚染プリオンを除去することができる処理工程が行われている。この処理工程は、特に汚染プリオンが凝集形状で存在している場合、または細胞内に存在している場合、もしくは細胞に付着して存在している場合に効果的である。プリオンの除去に効果があるとみられる処理工程の例としては、連続濾過があげられる。

生産工程全体として感染性の低減がどのように生じている可能性があるかを示すデータは入手できていない（スパイクング研究結果など）。この点に関しては、最終製品の TSE 感染性が出発原料の感染性に起因して発生する可能性がある。2002 年時点では、このリスクは無視できる程度であるとみなすことができる。したがって、レンネットに関するリスクについても無視できる程度であるとみなすことができる。

まとめ：

生産工程において、含有されている TSE 原因物質を全て確実に破壊することが可能な処理工程は単独では存在しないものと思われる。ただし、酸処理や、特に連続濾過など、TSE 原因物質の除去／不活性化に効果があると思われる処理工程がいくつか存在する。現時点では、感染性がどの程度低減しているか、定量化することは不可能である。

II.2.9. 処理中の TSE リスク低減を強化する可能性（畜牛）

酸によるハムスタースクレピープリオンロッドの不活性化などの実験結果（ppel, Groschup and Riesner, 1999）から、65°C以上の 1N 塩酸に 1 時間暴露することにより、ほぼ完全に不活性化されることが示された。レンネット生産で使用されている酸性化法は公開されておらず、その酸性度もしくは温度のいずれかがレンネットに含有される酵素を

害する程度のものであるのかどうかについては判っていない。ただし、上記やそれに類する処理工程を導入することにより、生産工程のリスク低減能力を正常に維持することが可能であると思われる。

Tateishi et al (2001)は、プラノバウィルス除去フィルタ（細孔径 15 nm）を使用し、スクレピー感染性を大幅に低減したことを報告した。レンネット生産で使用している濾過工程の性質や詳細については公開されていないが、上記で報告された研究について検討すれば、現行の濾過法の性能、あるいはプラノバフィルタや同等の低減率を実現する他の製品の追加／交換に関する保証を補強する一助となるだろう。

Meyer et al (2000)は、高圧を使用した食品の殺菌について報告している。レンネットや TSE 原因物質に対する圧力単独の効果については未だ判明していないが、（例えば加圧加熱処理を利用したレンダリングや、高圧蒸気殺菌法において）高圧を加えることにより、酵素に害を及ぼすことなく、TSE 感染性を低減する有益な効果が得られる可能性を示す明確な証拠が得られている。

II.2.10. レンネット中の細胞の有無（畜牛）

レンネットは、細胞を含有しない最終製品であり、少なくともバクテリアに関しては、微生物学的に無菌状態にある。使用するフィルタの細孔径を調整することにより、一切の細胞が存在しえない状態にすることができる。したがってレンネットは、リンパ系細胞は一切含有していない。フィルタの細孔を通過できる大きさの細胞器官が含有されている可能性を否定することはできないが、そのことを示す証拠や、それによるリスクが存在することを示す証拠は得られていない。

II.2.11. 畜牛以外の動物種の第四胃／胃から生成した動物性レンネットの TSE リスク

食用動物種の中で、BSE に自然感染する種は畜牛以外には存在しない。したがって現時点では、食肉処理時点で胃の中に存在する BSE 感染飼料（輸入した MBM、または BSE 感染国から輸入した MBM を含む飼料の輸入など）による汚染を原因とするもの以外、BSE リスクは無視できる程度であるとみなすことができる。したがって上記のリスクを回避すれば、羊、山羊、豚、野兎の胃から生産したレンネットの BSE リスクも、仔牛・雄牛レンネットと同様に無視できる程度であるということになる。

羊と山羊は、スクレピー（人間に対するリスクについては確認されていない TSE）に自然感染する可能性がある。羊や山羊の消化管の各部位（第四胃を含む）のスクレピー感染性に関して入手可能な情報は、畜牛に関する情報よりも少ない。ただし、羊と山羊の体内におけるスクレピー感染症の組織分布範囲は、畜牛の体内における BSE 感染性の組織分布範囲よりも広いことが判明している。またスクレピーに自然感染した羊の消化管の神経組織やリンパ系組織には、PrPSc が広く分布しているとの報告がなされている (van Keulen et al 1999, Andreoletti et al 2000)。事実、反芻動物の組織内の TSE 感染性分布に関する科学

的意見書（既知知識、2001年12月）（EC, 2002b）には、ARQ/ARQ 遺伝子型 PrP を持つ羊に BSE を実験的に感染させた場合、疾患の発症前段階と臨床病期の双方において、第四胃内に PrPSc が存在することが判明したとの報告がある。一方、ARR/ARR 遺伝子型もしくは ARQ/ARR 遺伝子型を持つ羊の第四胃には、PrPSc は見つかっていない。羊を対象として継続的に行われている上記の実験的 BSE 研究結果に基づけば、羊と山羊が BSE に自然感染した場合、自然発生したスクレピーと同様の分布を示す可能性があるものと思われる。スクレピー感染性の分布は、宿主の PrP 遺伝子型による影響を受ける（van Keulen et al 1999）。山羊に関する研究はまだ行われておらず、山羊のスクレピーに関する報告は羊に関するものよりも総じて少ないが、山羊に対しても同じ一般原則を適用する（例外として、現地生産の汚染されたワクチンの使用を原因としてイタリアで発生した山羊の医原性スクレピーが注目される（Agrimi et al, 1999; Capucchio et al, 1998; Caramelli et al, 2001））。スクレピーに感染した羊と山羊の第四胃はスクレピー感染性を有する可能性があるともみられることから、レンネットにこの種の感染性が存在する可能性を除外することはできない。現在の知見に基づけば、第四胃の除去処理により感染価を低減することはできるが、その処理に関する信頼性は充分であるとはいえない。

II.2.12. 出発原料の原産国に対するレンネットの安全性の依存性

仔牛と成牛に関しては、哺乳類のタンパク質、および特に反芻動物のタンパク質を反芻動物に飼料として投与することを防止することが、重要なリスク管理方法となる。この管理を効果的に実施すれば、食肉処理時点で第四胃内に存在する飼料に起因する TSE リスクは無視できる程度となる。このフィードバンを、検討対象となる国の全ての食料生産動物に適用すれば、それら全ての動物種についても同様に上記の由来原料から保護することができる。

EU と同じ条件、もしくは同等の条件下で採取した牛の第四胃に関しては、仔牛・雄牛レンネットの BSE リスクは無視できる程度であるとみなすことができる。

牛の第四胃に関する最終試験となるのが、対象となる原産国の GBR カテゴリである（このカテゴリについては定期的に見直しを行うべきである）。カテゴリ 1 に属する国は、リスクが無視できる程度であることを示す。レンネットの安全性は、失神処理法、屠体解体法、第四胃採取法による影響を受ける。したがって、カテゴリ 1 以外の国については、その実績に基づいて評価すべきである。

II.2.13. レンネットの TSE リスクに関する概要

業界と報告書（EMEA, 2002）から入手可能な最善の情報によれば、レンネットは植物性原料のみを利用した生産が可能であり、遺伝子組み換え技術による生産が可能であり（この場合、危険因子が存在しないことは明確であり、したがって BSE リスクや TSE リスクが存在する可能性はない）、また動物の胃を原料とする生産が可能である（この場合、理論

的には TSE リスクが存在する)。実際には、商業的に採算が取れる量の仔牛・雄牛レンネットを生産することが可能であるのは、仔牛・成牛の第四胃を原料とする方法のみであり、その他の動物由来原料を生産に使用することはない。したがって、仔牛・雄牛レンネットに存在するリスクの原因となるのは、生存時に組織内に存在する可能性のある固有の BSE 感染性、もしくは BSE 感染源に起因する二次汚染のみである。前者に関しては、神経組織とリンパ系組織が第四胃壁に発生するという事実や、また他の部位や動物種にみられるこの種の組織は PrPSc を備え、さらに TSE 感染性を複製する能力を有しているという事実があるものの、これまでのところ仔牛と成牛の第四胃では BSE 感染性は観察されていない。二次汚染に関しては、食肉処理場から第四胃が出荷された後は、レンネットの生産に使用する原材料と接触する動物組織や製品は存在しないことから、想定される由来原料は SRM のみとなる。

理論的には、SRM が第四胃を汚染する経路として、以下の 3 通りが考えられる。

- ・失神処理によるもの：失神処理法および BSE リスクに関する当科学運営委員会意見書（2002 年 1 月 10-11 日付）を参照（EC, 2002a）。

- ・SRM による二次汚染に起因するもの（ただし、現行の食肉衛生規制と屠体解体法を施行した場合、第四胃が SRM の感染面に接触する可能性はない）。

- ・食肉処理時点で胃内に存在する BSE 感染飼料に起因するもの（ただし、理論的に BSE 感染性を有している可能性がある仔牛と成牛の食餌に含まれる哺乳類の MBM と一部の脂肪組織については、現時点で全ての食用動物種の飼料への混入が禁止されている）。

これまでのところ、仔牛・雄牛レンネット生産用の第四胃の採取に用いられる処理法について、感染価の低減度を示す試験は実施されていないが、特に濾過法を採用することにより、出発原料に含まれる TSE 感染性は低減するものと思われる。ただし、存在する感染性を単独で全て除去することが可能な処理法は存在せず、また単独の処理法による効果を、全ての処理による総合的な効果から区別して分析することもできない。

当然ながら、レンネットを添加した時点以降に生産される原料（チーズ、乳清、ラクトースなど）の TSE 感染性リスクは、他の動物由来原料を添加しない限り、もしくは使用しない限り、レンネットの添加に起因するリスクと比較して無視できない程度にまで増大することはない。他の動物由来原料を添加した場合、もしくは使用した場合には、添加した各畜産物についてリスク評価を追加実施する必要がある。実際には、凝乳と乳清の生産に関する出発原料は乳とレンネットであり、BSE の臨床症状を示していない健康な雌牛から採取した牛乳については、安全な最終製品であることが既に国際的に認められている（EC, 2001）。EU で人間による摂取用としての使用が認められているバッフアローについては、BSE が発生した報告はない。反芻動物の乳には、もともと白血球（リンパ球を含む）が含まれており、規制と検査を通じてその数を管理していることに注目すべきである。

III. 結論

現在のところ、食用動物種の中で BSE に自然感染するのは仔牛と成牛のみである。したがって、BSE リスクの由来原料として考えられるのは、仔牛と成牛に限られる。小型の反芻動物に起因する BSE リスクは、現時点では仮説の域を出ない推測によるものであり、この点に関するリスク評価については、他の文献で報告する。理論的には、スクレピーに感染した小型の反芻動物から生産したレンネットに TSE 感染性が存在する可能性があるが、現時点では人間に対する危険をもたらすことはないと考えている。レンネットの感染性の由来となるのは、第四胃、ならびに食肉処理時点で第四胃の内腔に存在する TSE 感染飼料のみである。現在、EU の食肉処理場では数多くの TSE リスク低減戦略を採用しており、この戦略を正しく施行すれば、二次汚染のリスクを低減し、解消することができるはずである。これまでのところ、生物学的検定結果からは、仔牛と成牛の第四胃には BSE 感染性の存在は確認されていない。しかし今後、畜牛やウシ遺伝子導入マウスを用いた研究を行う際には、全てのリスクの再評価について検討すべきである。小型の反芻動物の第四胃に関する状況については、これらの動物種で BSE が自然発生したケースは一例も報告されていないという事実を除き、確実な情報が不足している。

III.1. 仔牛・雄牛レンネット

由来原料

以上の報告の中で指定した（フィードバンおよび二次汚染防止を目的とする）採取・貯蔵条件に基づき、また現在の知見を踏まえれば、EU 内で食肉処理を行い、人間による摂取に適しているとして合格した仔牛と成牛（年齢を問わず）の第四胃を由来原料とするレンネットの BSE リスクは無視できる程度となる。同様に、GBR カテゴリ 1 に属する国の仔牛と成牛から採取した第四胃に存在するリスクも無視できる程度である。

工程

過去に使用されていた処理方法、ならびに現在使用されている処理方法に関する詳細については、商業上の理由から公開が難しく、商業上の秘密情報とされている。これまでのところ、工程の一部または全部を通じ、想定外に存在する可能性のある TSE 感染性を破壊もしくは除去する能力に関する有効な情報を得ることが可能なスパイキング研究に関する報告はない。酵素（レンネットに含有される酵素を含む）は、現時点で TSE 感染性を確実に破壊するために必要となる、条件の厳しい処理に対しては脆弱であり、したがってそのような処理を行うことはできない。とはいえ、最大 pH 2.0 の強酸を用いた酸性化などの処理時に使用される一部の処理法には、未知の効果をわずかながらも発揮する可能性がある。また処理にはいくつかの要素があり、中でも濾過処理は、特に TSE 原因物質が凝集している場合、または細胞内部に存在する場合、もしくは細胞に付着している場合に、TSE 原因物質の除去に最も効果を発揮する可能性が高いと思われる。ただし、この処理工程の効果

に関する定量的な情報は得られていない。

使用

レンネットと乳の使用比率は、およそ 1:10,000 程度である。したがって、レンネット最終製品の TSE 感染性が極めて高いものでない限り、問題とはなるレベルではない（レンネットの生産に大量の第四胃や、上記に示した他の由来原料の要素を使用することは考えにくい）。また計算を行ってはいないが、レンネットに感染性が残存していれば、チーズ、乳清や他の副産物中にも感染性が存在することになる。しかし、この場合もやはり高い感染性を有していない限り、異種間の障壁を越えるだけの経口有効量を生産することはできない。これらの製品を一回で消費する量が比較的少ないことを考えれば、そのような量が生産される可能性も考えにくい。

レンネットは、主にチーズ製造に使用されており、一部は調理に使用されているものと思われる。レンネットによる処理後の牛乳以外の副産物（ラクトースなど）は、医薬品などの幅広い分野で使用されている。仔牛・雄牛レンネットの代替となる動物以外の由来原料を利用すれば、TSE 原因物質に起因する全てのリスクを回避することができる。ただし、全ての状況に対してその使用を推奨することはできない。

結論：

仔牛・雄牛レンネットの TSE 安全性は、由来原料の安全性から判断して、完全なものではないにせよ、高い水準にあるといえる。当然ながら、安全な原料の調達が必要な要素であり、またそのような原料の調達が可能な状況にある。現時点で EU においては、由来原料の TSE リスクは無視できる程度であるとみなすことができる。処理を施すことにより TSE 原因物質を不活性化する能力はそれほど高くないと思われるが、凝集した感染性物質が想定外に含有されている場合には、少なくともその一部は除去することができるものとみられる。代替形態のレンネットを使用すれば、TSE リスクを回避することができるが、必ずしも全ての目的に適しているとはいえず、また全ての目的に対して推奨することもできない。

III.2. 他の動物種を由来原料とするレンネット

食肉処理時点で豚の消化管内に BSE 感染飼料が存在しないことを条件とすれば、上記と同様の方法で生成したレンネットのリスクは無視できる程度となる。

最近、実験的に BSE に感染させた羊の第四胃と前胃に BSE 原因物質が存在することが報告されている (Jeffrey, 2001)。したがって、野外条件のもとで棲息する小型の反芻動物の群に BSE が存在する可能性があるとするれば、レンネットにリスクが想定される可能性がある。したがって、上記と同様の方法を用いてこれらの動物種から生成したレンネットのリスクは、(1) 小型の反芻動物 (羊、山羊) の消化管内に (フィードバンなどを理由として)

BSE に感染した飼料が残っている可能性がなく、(2) 原産国内で小型の反芻動物の TSE が発生していないことが証明されており、また過去にその他の経路による小型の反芻動物の BSE 感染性への曝露が一度も発生していないことを条件とした場合にのみ、無視できる程度となる。あるいは、その群について、2002 年 4 月 4-5 日付で採択された、小型の反芻動物原料の安全な調達に関する当科学運営委員会意見書に添付した報告書で設定した基準に基づき、そのリスクが無視できる程度であるとする認証を受ける必要がある (EC, 2002c)。TSE/BSE アドホックグループは、現時点で羊の BSE に関して未知の要素が存在する点を考慮し、当面、小型の反芻動物の TSE の罹患に関する状況と、BSE が存在する可能性について明確に示す調査データが得られるまでの間、小型の反芻動物を由来原料とする医薬品用レンネット（医薬品用ラクトースの生産を含む）を使用しないよう勧告する。

III.3. 動物以外の由来原料から生成したレンネット

英国で使用されているレンネットの大部分は、動物以外の由来原料から生成したものである。この状況は、英国以外の EU 諸国においても同様であると思われる。この場合、他の動物由来原料を添加していない限り、TSE に起因するリスクは存在しない。

III.4 レンネット処理乳から生成する派生物

上記から明らかなように、本報告書で定義するレンネット処理乳から生成した派生物（凝乳から生成したチーズ、ならびに乳清から生成したラクトース、ラクツロース、ガラクトースおよびエタノールなど）の BSE リスクは、その製造時に他の動物由来製品を使用していないことを条件として、全て同様に無視できる程度となる。現在、レンネット生産用として、TSE リスクを解消することが可能な、動物（畜牛を含む）以外の代替由来原料が数多く存在することが注目される。