

**NIBS LETTER** 2007 JANUARY  
No. 542

# 日生研たより

2007年(平成19年)1月号 第53巻第1号(通巻542号)

---

## 挨拶・巻頭言

年頭のご挨拶……………上田 進(2)

## 獣医病理学研修会

第46回 No. 910 ウシの脳  
……帯広畜産大学家畜病理学教室出題(3)

第46回 No. 914 イリオモテヤマネコの  
心臓……鹿児島大学家畜病理学教室出題(4)

## 解説

ADLib<sup>®</sup>システムによる高付加価値抗体  
の創出……………藤原 正明(5)

世界養豚獣医学会：  
International Pig Veterinary Society  
(IPVS) Congress 2006 に参加して  
……………長井 伸也(8)

## お知らせ

学会発表演題……………(12)

---



NIBS

財団法人 日本生物科学研究所  
NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE  
<http://nibs.lin.go.jp/>

## 年頭のご挨拶

理事長 上田 進

謹んで新年のご挨拶を申し上げます。旧年中は一方ならぬご支援、ご鞭撻を賜り衷心より感謝申し上げます。

昨年は山梨県北杜市小淵沢町にごぞいます当研究所附属実験動物研究所が創立40周年を迎え、農林水産省消費・安全局畜産安全管理課杉浦勝明課長をはじめとして多数のご来賓の出席のもと記念式典を挙行することができました。ご列席の方々ならびに本式典の計画実行に関わった所員に改めて御礼申し上げます。年が改まって平成19年は当研究所が創立60周年を迎えることとなります。初心にかえって当研究所の設立当時の創設者の理想に思いを致すことは、これからの研究所の在り様を考察する上にも有益であろうと考えます。

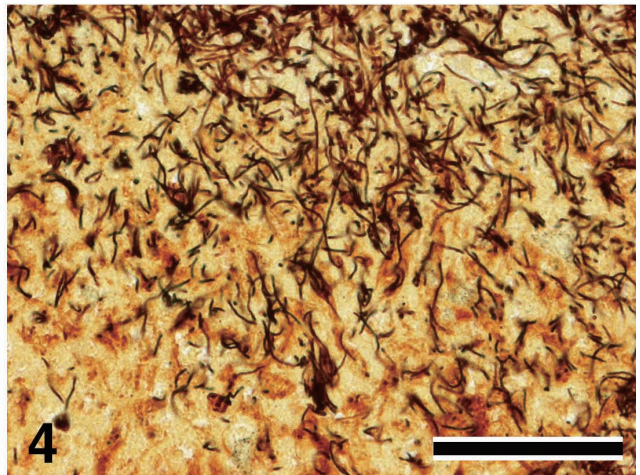
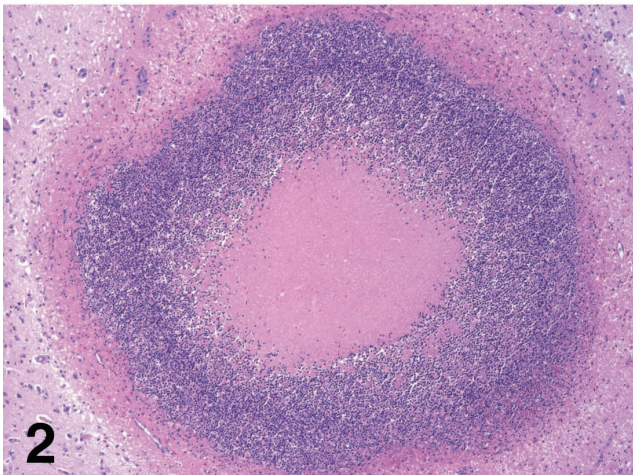
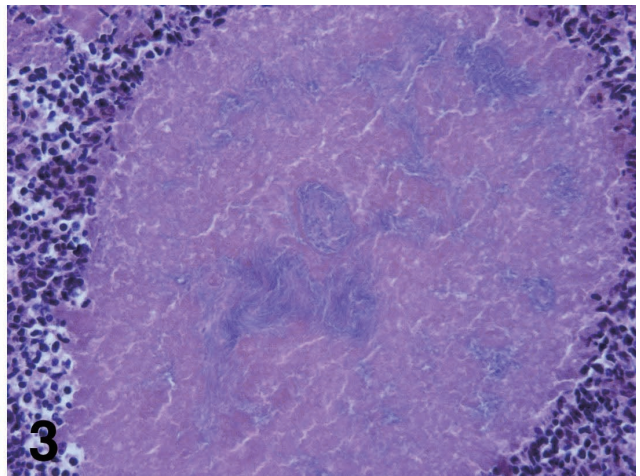
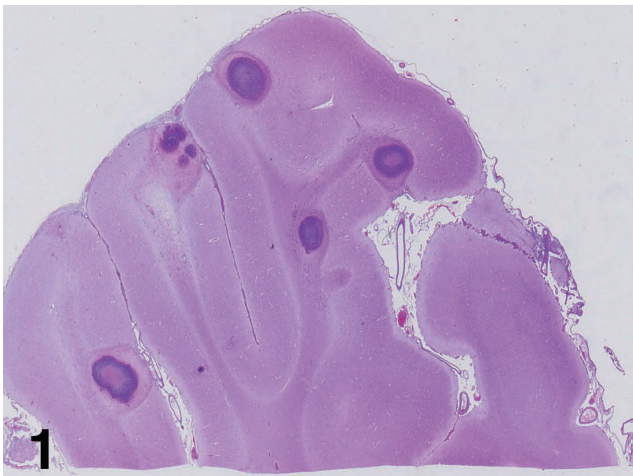
戦後の荒廃と混乱のなか下等国呼ばわりされながら、獣医学研究者としての誇りと国に対する愛情を失うことなく獣医学を通して日本の文化国家への建設に貢献すべく、中村稔治元所長を中心に昭和22年3月1日に社団法人日本生物科学研究所の設立認可へとたどり着いた。昭和34年1月号の「日生研たより」に中村稔治元所長が以下のように記されている。「二つの理想を抱いていた。その一つは近代的なワクチン製造技術を我が国に導入する先駆者となることであり、他はたとえどんな小さな作品であるにしても筋金の入った研究を積み重ねて斯学や斯界に貢献したいということであった」。また昭和41年1月号の「日生研たより」には、「この研究所元来の抱負は生物学の全域に関する研究であります。財源に乏しい研究所が今日まで実際に取り上げることのできた分野はその九牛の一毛であり、それはほとんど家畜衛生に限られていました。そうした仕事はまことに一般の関心薄いものであって、たとえ如何ように公益的な性格をもっていようとこの類の私立研究機関に多くの財源は集まりません。まやかしのない研究をしてその成果を実用化することこそこうした私立の研究機関が自活するただ一つの方法であろうとは私の最初からの信条であり、およばずながら私としてはその実現にすべてをかけてきました」と記されている。そしてこの前年にはアルコール・プロタミン法の精製技術を確立して、人体用日本脳炎ワクチンを完成させ、特許、技術を全て公開することによって、初めて人体用ワクチンの製造販売に至っております。牛疫の予防に関する独創的な業績をあげられ、川喜田愛郎元千葉大学学長をして日本のウイルス学界が生んだもっとも卓抜な学者といわしめた中村稔治元所長の指導の下、多数の方々が先駆的な、また独創的な研究成果をあげられ、これら成果を実用に供することによって研究所の経営が維持発展してまいりました。

この理念は今なお脈々と受け継がれておりますが、研究環境の変化、中でも研究データの捏造が報道されるほどに競争が激化しており、市場経済に科学が飲み込まれそうな今日、何よりもまず「事実」を重んじ、事実について理づめに仕事を進められた、科学者としては当然ではあるが現実には稀な中村先生の姿勢と、先生の根源的なものの追及姿勢を学び、これからもまやかしのない研究を実践するという原則を一貫して持ち続けたいと決意する次第です。

最後に皆様方のご健勝とご発展をお祈りするとともに、重ねてご指導賜りますようお願い申し上げます。

## ウシの脳

帯広畜産大学家畜病理学教室出題 第46回獣医病理学研修会標本 No.910



動物：ウシ，ホルスタイン種，雌，1ヵ月齢。

臨床事項：起立不能，眼球振盪および後弓反張を主訴として開業獣医師による診察・加療を受けたが，翌日に予後不良と判断され，病性鑑定のため本教室に搬入された。

剖検所見：大脳では，表層に米粒大の黄白色結節が散在していた。同剖面では，同様の結節が皮質深部および白質にも散在していた。同様の結節性病巣は，他の中枢神経組織（小脳，脳幹，脊髄），肝臓，腎臓，心臓，および肺においても認められた。肝臓表面では，これら結節は黄白色膿汁を含む癒合性病変として観察された。その他の臓器・組織では，出血および白斑～偽膜形成を伴う第一胃粘膜びらん・潰瘍が観察された以外に著変は認められなかった。

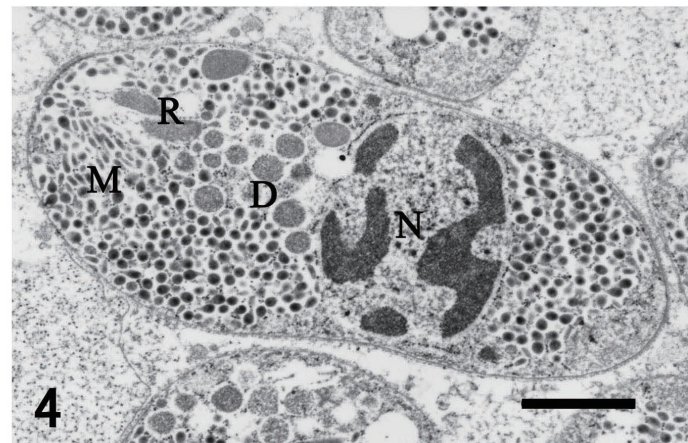
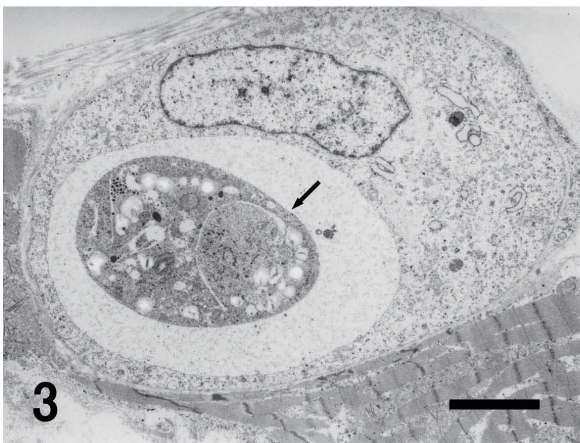
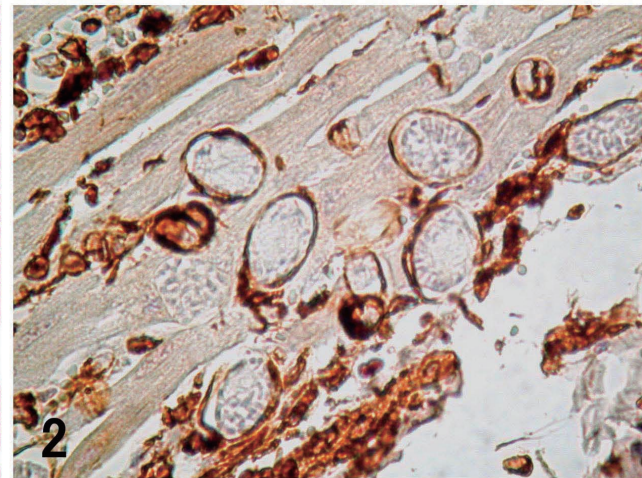
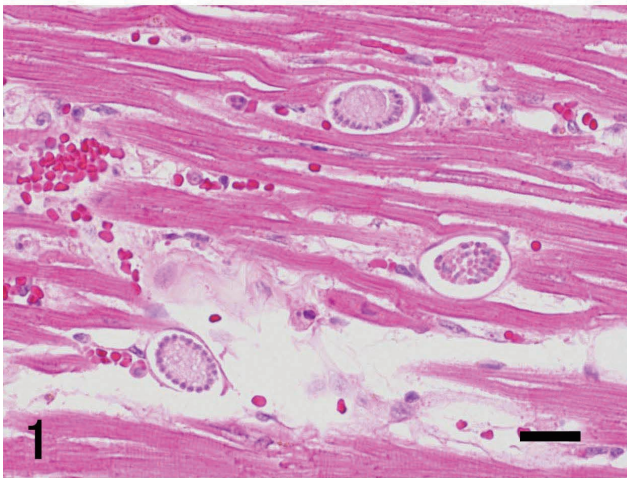
組織所見：提出標本では多数の膿瘍が散在していた（図1）。膿瘍の中には陰影状の神経細胞を伴う凝固壊死像も認められた（図2）。一部の凝固壊死巣では，好塩基性フィラメント状菌体が認められた（図3）。また，ワルチン・スターリー染色では，凝固壊死巣内に局限して，短桿状～最大で約  $21 \mu\text{m}$  の長さを示すフィラメント状と多形性を示す多数の菌体を認めた（図4， $\text{bar} = 100 \mu\text{m}$ ）。同部位においてグラム染色，チール・ネルゼン染色，PAS 染色では陽性所見は得られなかった。

膿瘍以外には，血栓・軟化巣・炎症性細胞の浸潤が認められた。以上の所見から，本例の病変は壊死桿菌に起因すると判断した。さらに，抗 *Fusobacterium necrophorum* ウサギ血清を用いて，免疫組織化学染色を行ったところ，ワルチン・スターリー染色においてフィラメント状の菌体が認められた箇所一致して，陽性所見が得られた。診断：壊死桿菌による凝固壊死を特徴とする多発性脳膿瘍  
考察：他の臓器において認められた結節性病巣はいずれも，提出標本で観察される結節性病巣と同質であった。また，本例では粘膜上皮のパラケラトーシスおよび偽膜形成を伴う慢性第一胃炎が認められている。牛の壊死桿菌症では，口内炎，第一胃炎・肝膿瘍症候群，および趾間腐爛が一般的な病態であるとされている。また，子牛の場合は，子牛のジフテリーとしても知られている潰瘍性口内炎が一般的な病態であるとされている。本例では，成牛で一般的とされている第一胃炎・肝膿瘍症候群の病態をとり，病巣が中枢神経を含めた全身に波及した子牛症例と考えられた。また，本症例において，中枢神経にまで転移した理由として，子牛が免疫抑制状態にあったということが考えられるが，原因については不明である。

（佐藤あかね・古林与志安）

## イリオモテヤマネコの心臓

鹿児島大学家畜病理学教室出題 第46回獣医病理学研修会標本 No.914



動物：イリオモテヤマネコ，雄，成獣。

臨床事項：西表島内で保護され，右後肢に跛行があり，衰弱および軽度の脱水がみられた。保護時体重 2440 g。保護される約 10 日前から保護地点周辺で当該個体と思われる歩行に異常があるヤマネコが数回目撃されていた。保護から 12 日後に死亡し，当教室に送付され，剖検を行なった。死亡時体重 2760 g。

剖検所見：化膿性肺炎，右腎臓破裂，大腰筋の壊死，動脈硬化症（大動脈，前腸間膜動脈，肺動脈），肺虫（未同定）の寄生が認められた。心臓は肉眼的には著変はなかった。

組織所見：心臓において，心筋細胞間に原虫のシズントやメロゾイトが多数観察されたが，原虫に対する炎症反応は顕著ではなかった（図 1，Bar = 20  $\mu$  m）。シズントは  $22.3 \pm 3.1 \times 15.3 \pm 2.2 \mu$  m，メロゾイトは  $6.1 \pm 0.6 \times 2.3 \pm 0.2 \mu$  m であり，どちらも PAS 陽性であった。宿主細胞は vimentin 陽性（図 2）で，myoglobin, lysozyme, factor VIII 関連抗原は陰性であった。電顕的に宿主細胞は楕円形で心筋細胞に接して認められ，シズントは宿主細胞の parasitophorous vacuole 内に存在していた（図 3，Bar = 3  $\mu$  m）。メロゾイトはクロマチンの凝集した核（N）や，apicomplex 類の特徴であるロプトリー（R），マイクロネーム（M），デンスボディ（D）などの構造を有していた（図 4，Bar = 1  $\mu$  m）。

参考所見：同様のシズントが咬筋や内股部の筋肉にも少数認められた。

診断：*Hepatozoon* sp. の寄生がみられたイリオモテヤマネコの心臓

考察：*Hepatozoon* はダニなどの吸血性節足動物を終宿主とし，各種の脊椎動物が中間宿主であり，哺乳類などの中間宿主は孢子形成オーシストを含む終宿主を経口的に摂取することにより感染し，さまざまな臓器にシズントが形成される。本症例でみられた原虫は，寄生形態がシズントであること，主な寄生部位が心臓であること，原虫に対する炎症反応がほとんど認められないこと，シズントやメロゾイトが PAS 陽性であることなどの特徴が，Klopfersらのイエネコの *Hepatozoon* の報告と一致したことなどから *Hepatozoon* sp. と同定した（ネコ科動物の *Hepatozoon* の分類は混乱しているため，属レベルでの同定にとどめた）。宿主細胞については，免疫染色や電顕によって心筋細胞ではなくマクロファージ等の間葉系細胞であると考えられたが，特定できなかった。

（久保正仁・三好宣彰）

参考文献

1. Klopfers, U. et al., *F. Vet. Pathol.* 10 : 185-190 (1973).

## ADLib<sup>®</sup> システムによる高付加価値抗体の創出

藤原正明 (株式会社カイオム・バイオサイエンス代表取締役社長)

### 会社概要

株式会社カイオム・バイオサイエンス (以下: カイオム) は、これまでに無いユニークメカニズムにより試験管内抗体作製系として開発された ADLib<sup>®</sup> (ADLib = Autonomously Diversifying Library) システムの実用化を目的として 2005 年 2 月に設立された理研発バイオベンチャーである。同システムは当時の独立行政法人理化学研究所 遺伝ダイナミクス研究ユニット (現太田遺伝システム制御研究室) で、太田邦史 (おおたくにひろ: 現在カイオムの取締役を兼務) と当時ポストクの瀬尾秀宗 (せおひでたか: 現在カイオムの研究開発部ディレクター) らにより発明された。2002 年には特許出願を行ない、2005 年 5 月の *Nature Biotechnology* 誌にその技術内容が掲載されたことで、広くその存在が知られることとなった。その後 2005 年末から外部に対する抗体受託作製サービスを開始し、累積で約 40 抗原に対するサービスを遂行している。2006 年 11 月現在、役員 2 名を含めた 15 名が、ADLib<sup>®</sup> システムによる事業化にフルタイムで参画しており、自社での研究・技術開発と同時に国内外を問わず大手企業、他のバイオベンチャーなどとの事業提携の機会を追求している。

### ADLib<sup>®</sup> システム発明の背景

ジェンナーによる種痘の発明に端を発して、生態防御において中心的な役割を担う免疫の役割は科学の進歩とともに明らかにされてきた。その中で特筆されるのは 1975 年にケラー博士とミルスタイン博士によって考案されたモノクローナル抗体作製法である。この方法は、特定の抗原に特異的親和性を持つ 1 種類の純粋な免疫グロブリン分子 (モノクローナル抗体) を作製・製造する技術である。モノクローナル抗体は均一な特性を持ち、無限に製造することができるため、種々の生命医学研究に重用されている。また、抗体の特質である高特異性・低副作用・長持続性を活かして、人体内へ投与する抗体医薬や臨床検査試薬などに利用される。従来のモノクローナル抗体作製法では動物個体への免疫感作が必須であり、抗体入手までに最短でも

数ヶ月を要することが多い。また、抗原性の低い自己抗原や進化的に保存された抗原、毒素などの動物個体への悪影響がある抗原などに対しては、十分な親和性や特異性を持つ抗体を作製することが原理的に困難である。

これに対し、予め人為的に多数の抗体遺伝子のレパートリーを準備しておき、その中から特定の抗原に対して特異的かつ強固に結合するものを選択する試験管内抗体作製系がある。抗体分子の一部を提示した人工ファージを用いたファージディスプレイ法がその代表例である。この手法では、動物個体への免疫感作を用いないので、理論的にはどのような抗原に対してもファージ抗体を作製することができ、理想的な手法である。しかし、得られる抗体が完全抗体でないほか、親和性や特異性の高い抗体ファージを得るには技術的な隘路があることが知られている。

### ADLib<sup>®</sup> システムの原理

抗原抗体反応の多様性と特異性は、イムノグロブリン (Ig) 遺伝子座の DNA 配列の再編成によって獲得される。Ig 遺伝子の再編成は、ヒトやマウスでは V (D) J 組換え、ニワトリやウサギ、ウシなどでは遺伝子変換と呼ばれる DNA 組換え反応によって行われる。ニワトリ B リンパ球由来の培養細胞である DT40 細胞は、相同 DNA 組換え頻度が比較的高いため遺伝子ターゲティング実験に用いられることが多いが、同時に抗体遺伝子座における遺伝子変換が低頻度 (1 - 3%) ながら起きている細胞としても知られている。

当時の遺伝ダイナミクス研究ユニットは、酵母などを用いた研究から、「相同 DNA 組換えは染色体を構成するクロマチン構造によって制御されており、クロマチンが弛緩する条件で組換えが著しく活性化する事」を明らかにしてきた。そこで、太田と瀬尾らは、ニワトリ DT40 細胞にクロマチン弛緩を誘導する薬剤であるトリコスタチン A (TSA) を作用させ、抗体遺伝子座の組換えへの影響を調べたところ、3 ~ 6 週間の TSA 処理により全細胞集団の 60-90% の細胞で組換え体が生じることを見出した。この現象は、TSA 処理により DT40 細胞の抗体遺伝子座が多様化し、多様な受容体型

IgM を提示した細胞クローン集団が得られることを意味している。ニワトリの株化 B 細胞 DT40 と、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチン A (TSA) を用いて、人為的に B 細胞の抗体遺伝子を多様化させる手法を見出し、これを利用して B 細胞ディスプレイのような形でモノクローナル抗体産生細胞を入手する技術 ADLib<sup>®</sup> システムを開発した<sup>1,2</sup>。

### ADLib<sup>®</sup> システムによる抗体スクリーニング

以下に ADLib<sup>®</sup> システムによる抗体スクリーニングプロセスの概略を記す。

- 1) 抗原を固着させた磁気ビーズを調整し、予め最適条件に調製したモノクローナル抗体産生細胞のライブラリーと反応させる。
- 2) 一定時間後に数回のウォッシュにより磁気ビーズを回収し、限外希釈により約 1 週間培養する (このプロセスで、磁気ビーズに固着された抗原に特異的に結合する抗体を産生する細胞のみが回収される)。
- 3) それぞれの培養上清につき ELISA で抗原特異的な抗体の産生度合いをチェックし、ポジティブクローンを選択する。
- 4) 吊り上げたクローン細胞を培養し、培養液中に抗体を産生させる。
- 5) 培養液中に含まれる抗体を精製する事により抗原特異的なモノクローナル抗体の入手が可能になる。

この手法では、実験動物への免疫を必要としないため、従来の手法に比べモノクローナル抗体を大変短い期間 (最短 1 週間) で入手できるだけでなく、適用する抗原

についての自由度も大きい。これまでに自己抗原を含むタンパク質抗原、低分子ハプテン、ペプチド、糖鎖、スフィンゴ脂質などについて実施例を有しているほか、抗体の高密度培養生産、Fc 部分をマウス IgG 化することにも成功している。Fc 部分を自由に制御できることは抗体の実用化において非常に大きなアドバンテージをもたらす。

### 革新的抗体医薬開発に向けて

ADLib<sup>®</sup> システムは、まだ発展途上にある技術である。カイオムは将来的に医薬品開発抗体の作製を目指しているが、その為には以下に記す高付加価値技術開発が必要である。

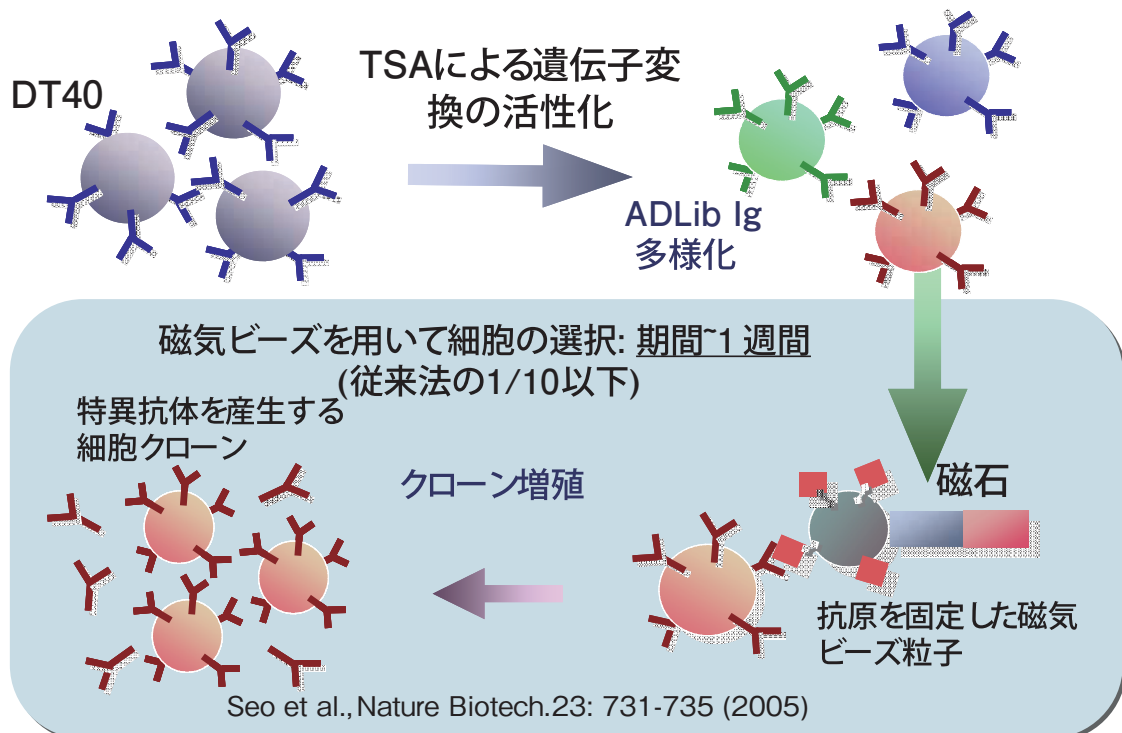
- 1) 高親和性抗体 ( $K_d=10^{-9-10}$  以上) 作製

現状の ADLib<sup>®</sup> システムでスクリーニングされた抗体の  $K_d$  値は  $10^8$  レベル (単個での結合) であるが、実用化にはより高親和性 ( $K_d=10^{-9-10}$  以上) の抗体の作製が必要である。体細胞突然変異技術による親和性向上の検討を進めており、2006 年度内の完成を目指している。

- 2) ヒト抗体産生ライブラリー

最もインパクトの大きな技術開発として、ヒト抗体産生ライブラリーの構築を検討している。これが実現されれば、わずか 1 週間でヒトへの治療可能な抗体作製が可能となる。これは後述の新興感染症への迅速対応やオーダーメイド医療の実現に大きな福音をもたらす。

その他、困難抗原にもこれから挑戦するターゲットがある。その 1 つが膜タンパク質 (GPCR など) であり、医薬品開発に直結する可能性の高いターゲットとして



注目されている。カイオムは2006年7月から、新エネルギー開発機構（NEDO）によるコンソーシアム型の委託プロジェクト「新機能抗体創製技術開発（5年間）」に参画し、医療上有用性の高い膜タンパク質（GPCRなど）に対する抗体の獲得を目指す。もう1つが抗原の軽微な違いを認識（例：点突然変異，リン酸化，微細な構造変化など）する抗体作製であり，研究における有用なツールとしての多くの企業やアカデミアが期待している。こうした抗体が短期間に獲得できれば，医療のみならず各方面の基礎から応用までの研究が大幅に加速される。

### カイオムのビジョン

カイオムは，画期的な基盤技術であるADLib®システムを駆使することにより，抗体医薬のシーズを探索し，それらを他社へのライセンスアウト，他社との共同開発および自社開発を行う。そして10年後の2016年には自社による抗体医薬の承認取得・製造販売開始を目指している。

高齢化社会の急速な進展により，個々人の機能の劣化から惹起されるがんは更に増加することが予想されている。また，ウイルスや細菌と人類の攻防は永遠に繰り返され，パンデミックな新興感染症の突発的な発生は避けられない。がんには個人レベルでの詳細な原因解明とそれに基づく個々人に対する最適な医療の提供が，新興感染症の出現にはグローバルレベルで広範囲かつ迅速な対応が求められる。これら対極的な疾患への対応に必須な共通キーワードは，迅速性と多様性である。ヒト抗体産生ライブラリーの開発によ

るスーパーADLib®システムの完成は，それらを同時に満たすものであり，これらの脅威の克服に必須である。

がんについては，外科的な治療が患者個々人に対応しているのに対し，医薬品による内科的な医療は個々の医療と言う概念が漸く語られ始めた段階であり，実現可能性が広く認知されるにはまだかなりの時間を要する。しかしながら，昨今の研究開発技術の急速な発展により，個々の患者に最適な医薬品が提供される時代は確実に近づいてきている。現在の統計的な解析により承認申請を取る医薬品開発の方法は，いずれ患者個人で安全性から治療までを個別の24時間モニタリングの環境で実施される方法に取って代わられると予想している。カイオムはスーパーADLib®システムの完成により，15～20年後には，そうした治験環境でオーダーメイド抗体医薬を迅速に提供しうる極めて社会貢献性の高い企業になることを目標としている。

（平成18年11月9日第二研究会講演内容）

### 参考文献

1. Rapid generation of specific antibodies by enhanced homologous recombination. Seo H., Masuoka M., Murofushi H., Takeda S., Shibata T. and Ohta K. Nature Biotech. 23 (2005) p731
2. An ex vivo method for rapid generation of monoclonal antibodies (ADLib system). Seo H., Hashimoto S., Tsuchiya K., Lin W., Shibata T., and Ohta K. Nature Protocols, in press.



## 世界養豚獣医学会議： International Pig Veterinary Society (IPVS) Congress 2006 に参加して

長井伸也 (理事)

2006年7月17日から7月19日までの期間、デンマークのコペンハーゲンにて世界養豚獣医学会議：International Pig Veterinary Society (IPVS) Congress 2006が開催されました。これに参加する機会を得ましたので、その概要を記載いたします。

7月15日にコペンハーゲン・カストロップ国際空港に降り立ち、国鉄に乗って約15分でコペンハーゲン中央駅に到着した。泊先は中央駅の駅前であったので、空港および会場へのアクセスは大変便利であった。

翌日、市のシンボルである市庁舎にてレジストレーションを行った。市庁舎は威風堂々とした北欧ルネッサンス風の建物である。庁舎の塔(106m)よりも高い建物を建ててはいけないうので、周囲に摩天楼のような近代的な高層建築物はみられない。レジストレーション終了後、市内を散策してみた。コペンハーゲンは重厚で非常に美しい街並みである。市街地では、建築物の撤去が容易には許可されず、外観は昔のまま残して内部のみを作り変えるように指導されるとのこと。どおりで今日まで、調和のとれた美しい街並みが保たれているはずである。



写真：コペンハーゲン市庁舎

チボリ公園、クリスチャンボー城、アメリエンボー宮殿、ローゼンボー宮殿、ストロイエと呼ばれる商店街、人魚の像、コペンハーゲン港など、ほとんどの名所が徒歩圏内にある。おかげで散策しながら美しい風景や建物を楽しむことができた。



写真：人魚の像

学会会場は Bella Center と呼ばれるコペンハーゲン国際会議場であり、中央駅から国鉄とメトロを乗り継いで約15分で到着した。7月17日、午前8:30に、学会長の Bent Nielsen 氏の司会により、M.P. Lund 博士の「The pig brain – What are the limitation compared to the human brain?」という興味深い特別講演を皮切りに、各セッションが開始された。

世界63ヶ国から2700人もの参加者が集い、発表演題数は942題に及ぶ。勿論すべて養豚獣医に関連した演題であるので、養豚関連では最大規模の国際学会となろう。3日間の講演をしっかりと聴けば、ヨーロッパ、アメリカ、アジアおよびオーストラリアの各大陸における疾病の発生状況や、それらを制御するための新しいアイデア等について、先の学会から2年分の知見をアップデートすることができる。学会の抄録は、電話帳のような分厚いものが2冊あ



り、それ用に帰りのスーツケースのスペースは確保しておかねばならない。抄録集は CD-ROM 版も配布され、キーワード検索がスムーズにできる等、以前のものに比べてずいぶん改良されていた。



写真：学会会場 Bella Center



写真：会場内風景；学会長の Bent Nielsen 氏のスピーチ中

発表演題数を病原体別に整理したものを図 1 に示す。演題数が多いものは、各国において関心が高く、またその対策が活発に行われている疾病と考えることができる。ずば抜けての第 1 位は豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) ウイルスに関するもので、115 題発表された。第 2 位は *Lawsonia intracellularis* (疾病名：豚増殖性腸炎) に関するもので 64 題、第 3 位は *Mycoplasma hyopneumoniae* (疾病名：豚マイコプラズマ肺炎) に関するもので 61 題、第 4 位は豚サーコウイルス (疾病名：離乳後多臓器性発育不良症候群：PMWS, 他豚サーコウイルス感染症) に関するもので 60 題、それぞれ発表された。これらが今回の IPVS2006 における 4 大トピックである。そのうち 3 つが豚呼吸器複合感染症 (Porcine respiratory disease complex : PRDC) に関与する病

原体であることから、世界の養豚産業において呼吸器病の制御がいかに重要な課題であるのかを物語っている。消化器系疾病で唯一ランクインしたのが *Lawsonia intracellularis* である。これは、後述する新しい生ワクチンの普及により、本疾病に対する関心が高まった結果であると思われる。

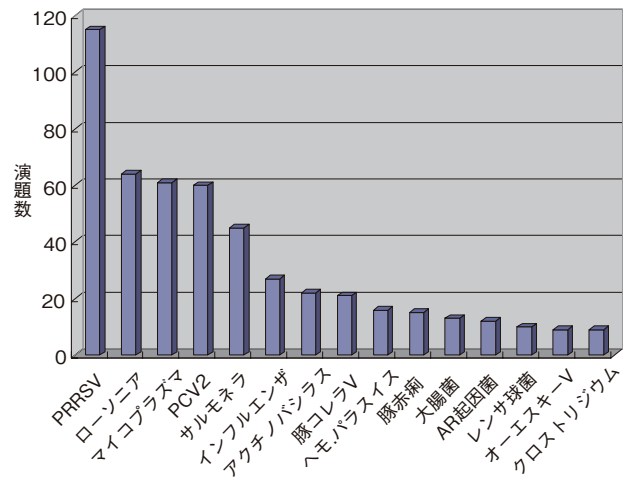


図 1：IPVS 2006 における病原体別発表演題数

以下、4 大病原体に関する発表演題の概要を述べる。

## PRRS ウイルス

Zimmerman, J. (USA) による An update on PRRSV prevention control, and diagnosis というタイトルの基調講演に、本疾病をとりまく最近の状況がよく整理されていたので紹介する。

PRRS ウイルスが発見されてから 15 年以上経過するが、養豚生産者はいまだに PRRS による甚大な経済的被害を被っている。北アメリカにおいては National Pork Board, American Association of Swine Veterinarian (AASV), および USDA North Central 229 (NC-229) Committee の 3 つの組織を中心に、PRRS の制御に向けて取り組んでいる。全米での経済的被害は、繁殖豚において 66.75 百万ドル (約 80 億円)、肥育豚において 493.57 百万ドル (約 590 億円) に及んでいる。PRRS ウイルスの遺伝子型は、1 型 (ヨーロッパ型) と 2 型 (北アメリカ型) に分かれ、以前には 1 型に比べて 2 型でより遺伝的变化が大きいとされた。しかし、最近では 1 型の中に 2 つのサブタイプが認められるなど、1 型ウイルスの遺伝的变化が進行していることが示されている。また、従来、1 型と 2 型では分布する地域が異なるとされていた。しかし、従来は 2 型のみが分布したと

される北アメリカにおいても1型が分離されたとの報告があり、またタイとオーストラリアにおいては、両方の型のウイルスが存在するとされる。今まで、PRRSウイルスの分布に関しては「エントロピー」の法則が働くとの見方が主流であったが、最近では、同一の生産システム、同一農場、ひいては同一個体内にも遺伝的に異なる種類のウイルス株が共存可能であるという事実が明らかになり、その対策を考える上において発想の転換を迫られている。

本病の診断については、現在、盛んにPCRと抗体検査キットが利用されている。しかし、102頭の実験感染豚を用いた試験では、PCRによる検出率は26%であり、検出感度の低さが問題となる。また、検査室によってPCRの感度、特異性にバラツキがあるとされる。PRRSの撲滅に向け、国あるいは地域レベルで大規模にPRRSウイルスの検査を実施する必要があるが、その際に、1) PCRを用いた場合の標準検査手順が定められていない2) 抗体検査で偽陽性と疑われた検体の迅速な確認検査方法がない3) オンサイト（豚のそば）で実施できる迅速・簡易なスクリーニングテストがないこと等が問題となる。

北アメリカでは、PRRSウイルスの撲滅が最良の（おそらく唯一の）解決方法であるということがコンセンサスになりつつある。南アメリカのチリでは、すでにその撲滅に成功している。しかし、北アメリカのような養豚の密集地帯では、苦勞して農場からウイルスを一度排除しても、すぐに再侵入を許してしまうだろう。そこで、PRRSウイルスの撲滅は、少なくとも地域レベルにおいて達成されなければならない。これに関して、感染を阻止あるいは抑制することが可能なワクチンが開発されていない中で、果たして本当に地域レベルでのPRRSウイルスの撲滅が達成可能なのかということが議論になっている。北アメリカではオーエスキー病ウイルスの撲滅に成功したが、それには、有効性が高く、ウイルスの伝播を阻止でき、かつ野外株との識別が可能な優れたワクチンの存在が大きかった。しかし、PRRSウイルスに関しては、現在もその感染・免疫に関する基礎知識が不足している状況において、すぐに優れたワクチンが開発される望みは薄いだろう。そこで、我々はワクチンだけに限定することなく、本病の撲滅に向け、あらゆる解決方法を模索すべきである。

## 豚サーコウイルス2型 (PCV2)

Allan, G and F. McNeilly (UK) による、PMWS/PCVD : Diagnosis, Disease, and Control : What do we know? というタイトルの基調講演がなされた。

Postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) の発症にPCV2が関与していることは明らかである。しかし、PCV2は繁殖障害や豚呼吸器複合感染症 (PRDC) をも引き起こすことから、PCV2の感染によって引き起こされる様々な症候群を Porcine Circovirus Diseases (PCDs) と定義し、その中の最も重要な一症候としてPMWSを位置づけるのが妥当であろうとのことであった。本基調講演の中では、本病に関する様々な最新知見が簡潔に整理されており、詳細は抄録を参照されたい。一方、「Results of research and field studies have generated more questions than answers.」と表現されているように、本疾病についてはまだまだ不明な点も多く残されている。

本病対策用のワクチンが最近開発され、本講演でも「Hope for the future (at last) ?」と紹介されており、その効果に期待が高まっている。その一つは、アジュバント加不活化ワクチンで、Circovac<sup>®</sup> という商品名でメリアル社から販売されている。本ワクチンは、母豚に免疫し、初乳を介した移行抗体により子豚をウイルスの感染から防御するもので、フランス、ドイツ、デンマーク、カナダ等の国で条件付ライセンスを受けている。予備的な成績および生産者や獣医の評判は良好なものである。他の一つは、PCV2由来のカプシドタンパク質をコードするORF2を、非病原性のPCV1にクローン化することにより作出したキメラ型感染性DNAクローンに基づくものである。これはSuvaxyn PCV2-One Doseという商品名でフォートダッチ社から販売されている。本ワクチンは3～4週齢の子豚に1回注射して適用する。ヨーロッパとアメリカで行われた実験室内における攻撃試験では、非注射豚に比べて、ワクチン注射豚でウイルス血症が抑制され、組織学的病変も有意に減少した。安全性については、アメリカで行われた少なくとも1箇所のPCV2の汚染農場における臨床試験によって確認された。これらのワクチンに関する使用成績は、本学会においても多数発表されており、メリアル社のワクチンについては

Joisel, F. ら (France) – Field evaluation of the effects of a PCV2 vaccine (Circovac) in Germany during the exceptional license process 等, フォートダッチ社のワクチンについては Opriessnig, T. ら (USA) – Comparison of the effect of three different serotherapy regimens and vaccination with a chimeric PCV1-2 vaccine to protect pigs against PCV2 infection and disease に発表され, 参加者の注目を集めていた。

### *Mycoplasma hyopneumoniae*

現在, 世界で最も普及している豚病のワクチンは *Mycoplasma hyopneumoniae* 対策用ワクチンであろう。今回の学会においても, 様々なワクチンについて, その適用方法, 使用成績および効果比較等について多数の演題が発表されていた。一方, 本病原体の感染, 免疫および防御メカニズムについては未だ不明な点が多い。本病原体に関する基礎知見の蓄積は, 将来, より効果的な対策や優れたワクチンの開発へと結びついてゆくだろう。今回の学会では, そのトピックのひとつに, ワクチン注射によって *M. hyopneumoniae* の感染・伝播が防げるのかという課題があった。これに関して興味深い演題が数題発表されていたので, その一部を紹介する。

Meyns, T.B.S. ら (Belgium) による Evaluation of the effect of vaccination on the transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* という演題において, 発表者らは, ワクチン注射豚と非注射豚を, *M. hyopneumoniae* に人工感染した豚と 44 日間同居させ, ワクチン注射が本マイコプラズマの感染・伝播に影響するかどうか調べた。その結果, ワクチン注射豚では 21 頭中 16 頭が, 非注射豚では 21 頭中 19 頭がそれぞれ *M. hyopneumoniae* に感染し, ワクチン注射により同居感染を有意に抑制できるという結論は得られなかった。しかし, 形成された肺病変は, 非注射対照豚に比べて有意に減少したことから, ワクチン注射により肺病変形成の抑制効果がみられることは確認された。

Pieters, M. ら (USA) による Transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* to vaccinated and unvaccinated replacement gilts from persistently infected pigs という演題において, 米国の農場では,

一般に, 既存の母豚から新規導入母豚への感染を防ぐ目的で, 導入母豚に *M. hyopneumoniae* ワクチンを接種している。しかし, 本当にワクチン注射によって導入母豚を感染から防ぐことができるのかどうかについては, 実証されていなかった。そこで, 発表者らは, 15 週齢の繁殖候補豚 18 頭の気管内に *M. hyopneumoniae* を接種し, 感染 80 日後に, ワクチンを注射した候補豚 15 頭および非注射対照の候補豚 15 頭を, 感染豚とともに 2 週間同居させた。同居 2 週後に剖検し, 鼻腔スワブ材料を採取し, nested-PCR により *M. hyopneumoniae* の感染の有無を確認した。その結果, ワクチン注射豚では 15 頭中 8 頭から, 非注射対照豚では 15 頭中 5 頭から *M. hyopneumoniae* が検出され, ワクチン注射によって導入豚への *M. hyopneumoniae* 感染を防ぐことはできなかった。

これらの発表演題からすると, 現在市販されているバクテリア型の *M. hyopneumoniae* 対策用ワクチンは, その適用により本マイコプラズマ感染に伴う肺病変形成を抑制することができるものの, マイコプラズマの感染・伝播を阻止あるいは抑制する効果を期待するのは難しいようである。*M. hyopneumoniae* 感染の撲滅を目指すには, 一般的なバイオセキュリティの充実を図るとともに, 今後, 本マイコプラズマの感染・伝播を阻止することが可能な新規ワクチンの開発が望まれる。

### *Lawsonia intracellularis*

豚増殖性腸炎の原因である *Lawsonia intracellularis* は, 世界中の養豚地帯に蔓延している。北アメリカでは急性型の発症が主体で, 罹患豚は暗赤色のタール状便を排出して急死する。一方, アジアとヨーロッパでは慢性型感染が中心で, 罹患豚の便は軟便程度で, 臨床的にはっきりとした症状は示さない。一方で増体重が低下し, 肥育豚の体重のばらつきの原因となる。

2001 年にベーリンガーインゲルハイム社は, 世界で初めて本病対策用の生ワクチンを開発した (商品名: Enterisol® ileitis)。開発当初のワクチンは, 液体窒素中で保管・流通される凍結型のものであったが, その後改良されて凍結乾燥型になり, ヨーロッパやアジアにも輸出されるようになった。アメリカでは, 急性型増殖性腸炎の制御において本ワクチ

ンが顕著な効果を示したことは既に報告されている。一方で、慢性型増殖性腸炎については、その経済的被害状況すら明確ではなく、そのワクチン効果も不明であった。そこで、今回の本学会で発表されたヨーロッパにおけるワクチンの使用成績は、慢性型感染に対する本ワクチンの効果を知る上で、大変興味をもたれた。スイス、ドイツ、デンマークおよびフィリピンにおいて本ワクチンを用いた大規模な野外試験が行われ、これらの成績は Voet, H.C.J.W. and T. Hardge (Germany) による A meta-analysis on the global efficacy and economics of Enterisol ileitis という演題に取りまとめて報告された。そのすべての成績を平均したところ、対照豚に比べ、ワクチン注射豚では一日当たりの増体重は 26 g 増加し、死亡率は 1.18% 減少したという。その結果、収入から経費を減じた利益は、豚 1 頭当たり 4.29 ユーロ (約 640 円) 増加したとのことであった。なお、ワクチン注射による増殖性腸炎の形成抑制や菌分離率の減少等に関する成績は、今回は公表されていなかった。

### 弊所発表演題

当所から、To Ho, S. Someno, and S. Nagai による Development of a genetically modified nontoxicogenic *Pasteurella multocida* toxin as a candidate for use in vaccines against progressive atrophic rhinitis in pigs というタイトルの演題が、7月17日(月)に Room A3 にて口頭発表された。

### General Assembly

IPVS では次々回(2010年)の主催国を、学会参加者全員の挙手によって決めるという非常に民主的?なシステムが取られている。そのせいで、学会開催期間中に各候補国の招致合戦が行われ、関係者が参加者に自国開催を熱心にアピールするなど、開催国選びも興味深い催しのひとつとなっている。今回はニュージーランド、スペインおよびカナダが立候補し、総会での投票によってそれぞれ 195 票、144 票、および 429 票を獲得した結果、2010年の開催国はカナダ(都市名:カルガリー)に決定した。ちなみに、次回(2008年)の開催国は、南アフリカ共和国(都市名:ダーバン)である。

### 学会発表演題

#### 第 142 回日本獣医学会学術集会

期 日: 2006年9月22日~24日

開催地: 山口県山口市(山口大学)

発表演題: リアルタイム検出 PCR 法による鶏コクシジウム原虫 DNA の定量と検出  
○川原史也, 平 健介, 長井伸也(日生研)

#### VNN 2006, First international symposium on viral nervous necrosis of fish

期 日: 2006年11月28日~12月1日

開催地: 広島県広島市(広島国際会議場)

発表演題: A trial to establish new fish cell lines susceptible to piscine nodavirus.

○黒田 丹<sup>1</sup>, 堤 信幸<sup>1</sup>, 森広一郎<sup>2</sup>, 山下浩史<sup>3</sup>, 田中真二<sup>4</sup>, 羽生和弘<sup>4</sup>, 冲中 泰<sup>5</sup>, 長井伸也<sup>1</sup>, 中井敏博<sup>5</sup> (<sup>1</sup>日生研, <sup>2</sup>水産総合研究センター・養殖研究所, <sup>3</sup>愛媛県水産試験場, <sup>4</sup>三重県科学技術振興センター, <sup>5</sup>広島大学大学院)

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(隔月1回発行)

(通巻542号) 平成18年12月25日印刷 平成19年1月1日発行(第53巻第1号)

発行所 財団法人 日本生物科学研究所

〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1

TEL 0428(33)1056(企画・学術部) FAX 0428(31)6166

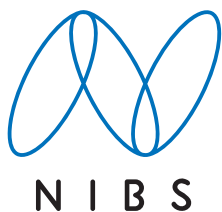
発行人 井土俊郎

編集室 委 員/細川朋子(委員長), 小山智洋, 大森崇司

事 務/企画・学術部

印刷所 株式会社 精興社

(無断転載を禁ず)



—— テーマは「生命の連鎖」——  
生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを心よいリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫