

**NIBS LETTER** 2013 JANUARY  
No. 578

# 日生研おより

2013年(平成25年)1月号 第59巻第1号(通巻578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52回 No. 1064 ラットの卵巣結節

.....日本生物科学研究所(3)

第51回 No. 1044 イヌの眼球

.....住化テクノサービス株式会社(4)

## レビュー

牛呼吸器病に対する治療ならびに予防の

現状と課題.....加藤敏英(5)

鶏コクシジウム症の現状と新規生ワクチン

の開発.....川原史也(12)

## お知らせ

笹川常務理事“紫綬褒章”受章.....(16)



**NIBS**

一般財団法人 日本生物科学研究所

NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE

<http://nibs.lin.gr.jp/>



## 年頭のご挨拶

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を賜り、無事新年を迎えることが出来ました。衷心よりお礼申し上げます。

昨年4月1日より一般財団法人として、薬事法上の製造業を取得し生物学的製剤の製造を行っております。生物学的製剤の研究開発から製造まで一貫した体制の元で、家畜の生産性向上に、また伴侶動物の健康に貢献すべく努めてまいり所存でございます。倍旧のご指導をお願い申し上げます。

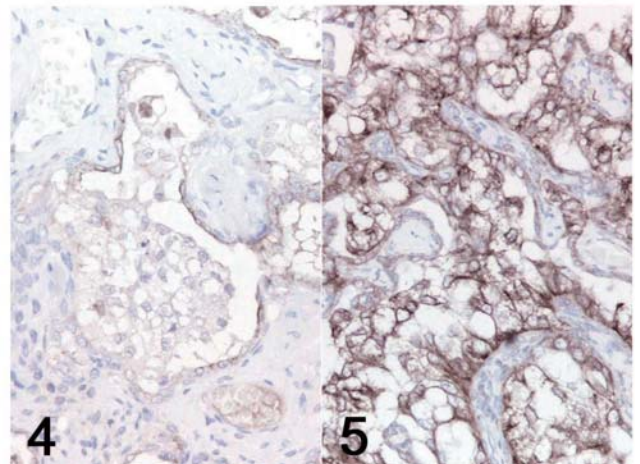
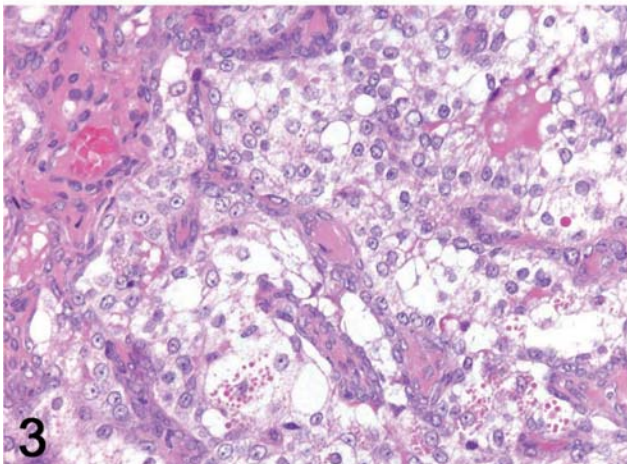
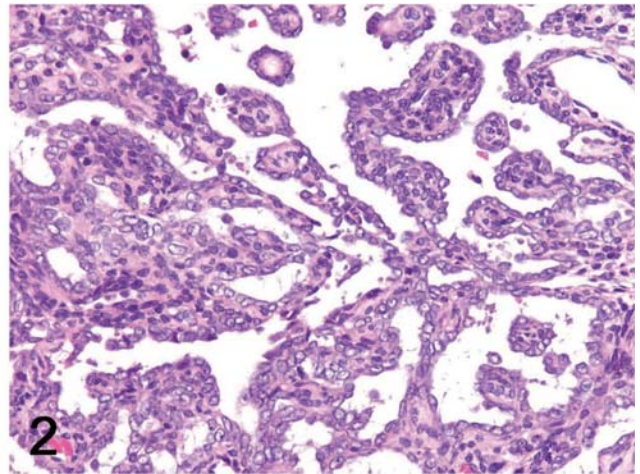
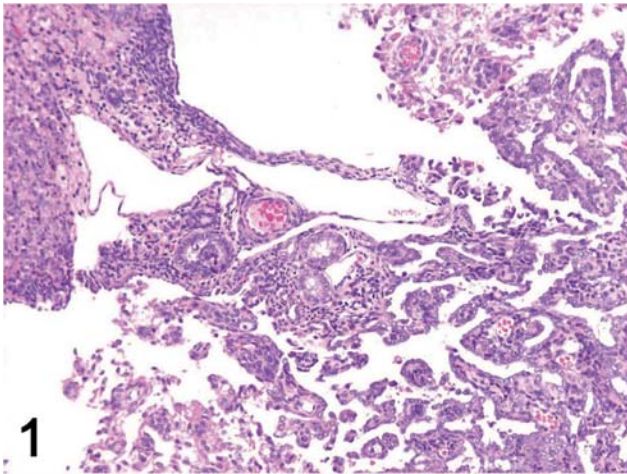
昨年は尖閣諸島をめぐる領有権問題で、日中間の輸出入の減少も影響して景気減退となり、その上行政と立法との独立が曖昧にされ、それぞれの責任の所在が不明で政局を中心に法律が制定されるという、国民と国政とが大きく乖離した年でした。そのなかで、iPS細胞の研究で京都大学山中教授のノーベル賞受賞は、我々日本人が失いかけていた自信と矜持を取り戻す上で大変明るいニュースでした。iPS細胞の研究は新たな治療薬の開発手段として、また新たな治療手段として臨床応用へと発展していくことが期待されています。翻ってワクチンの基盤となる免疫学分野では、宿主の自然免疫から獲得免疫に至る機序が分子レベルで詳細に解明されつつあります。これらの新たな知見を踏まえて、病原微生物の構造物それぞれがどのように宿主の自然免疫と関わって、獲得免疫を誘導するのが明らかにされつつあります。家畜のワクチンについて見ますと、未だ血清中の抗体価を高く誘導するワクチンが優れている指標として選択され、強力なオイルアジュバントを使用したワクチンが普及しています。家畜のワクチンは感染症を防御しなければならないことは言を俟たないですが、生産性を高めることが最も重要で、強力なオイルアジュバントを使用した炎症を強く惹起するワクチンは家畜にストレスを与え、それが原因で生産性の低下を導くことも考えられます。何時の新聞か失念しましたが、鹿児島市の内科医が自らを実験台にして、尿酸値を上げる真犯人を追求した記事がありました。それによりますと、プリン体の多いビールとか白子は当然のことながら尿酸値を上昇させますが、これらのプリン体を断っても、例えば学会の準備とかでストレスを抱えると尿酸値が上昇することを明らかにされています。このようにストレスは生理機能を亢進させ、結果として家畜の生産性に悪影響を来していると思われる。私どもはストレスフリーのワクチン開発を目指して、この度ニワトリの大腸菌症のワクチンの開発に成功いたしました。遺伝子工学を駆使して弱毒化した弱毒ワクチンで、噴霧、散霧で投与することからストレスフリーで、粘膜免疫を誘導して主たる感染経路である呼吸器系を効果的に防御していると思われ。ブロイラー、レイヤーの生産性向上に繋がればと祈念しているところです。

最後に、今年一年の平穏無事と皆様方のご健勝とご多幸を祈念いたしまして、ご挨拶とさせていただきます。

(理事長)

## ラットの卵巢結節

一般財団法人 日本生物科学研究所 第 52 回獣医病理学研修会 No. 1064



動物：ラット、F344/DuCrIcrJ、雌、90 週齢。

臨床事項：発がん性試験に用いた対照群の動物で、試験 84 週に自発運動の低下を示し、同週に死亡した。死因は下垂体腫瘍と考えられた。

剖検所見：7 × 4 × 3 mm 大の淡桃色、表面滑沢な軟結節が、左側卵巢に堅固に付着していた。

組織所見：結節は、付着していた卵巢の表層上皮と連続性のある (図 1) 単層の立方状からやや扁平の上皮様細胞に覆われた乳頭状・管状増殖からなり、間質は微小血管を含む線維性結合組織により構成されていた (図 2)。上皮様細胞は細胞質に乏しく、類円形～長楕円形の淡明な核を有していた。複雑な乳頭状・管状増殖により形成された内腔には、大小の細胞質内空胞を多数有する大型の細胞が充満していた (図 3)。空胞化細胞は円形～類円形の淡明な核を有し、一部の細胞の細胞質内に大小の好酸性滴状物が観察された。これらの滴状物はジアスターゼ耐性、PAS 陽性、アルシアンブルー陰性を示した。いずれの細胞も異型性に乏しく、核分裂像は稀であった。免疫染色において、乳頭状・管状増殖を示す上皮様細胞は cytokeratin AE1/AE3 陽性、vimentin 陽性であり、中皮由来の卵巢表層上皮と同様の染色性を示した。一方、空胞化細胞は cytokeratin 陰性 (図 4)、

vimentin 陽性 (図 5) であった。鍍銀染色により、乳頭状・管状増殖を示す上皮様細胞には基底膜が観察されたが、内腔の空胞化細胞には好銀線維はほとんどみられなかった。

診断：ラットの卵巢の管状間質腺腫 (Tuburostromal adenoma)

考察：管状間質腺腫は卵巢の上皮性腫瘍のひとつであり、マウスでは比較的高い発生率を示すが、ラットでは稀とされる。げっ歯類において、本腫瘍は卵巢の表層上皮の downgrowth にはじまり、表層上皮に類似あるいは連続する立方状上皮細胞の管状増殖および性索 - 間質由来とされる空胞化あるいは黄体化した細胞の増殖を特徴とし、本腫瘍の組織像と一致した。成書に記載されている典型的な組織像とは少し異なるが、卵巢の表層上皮と性索 - 間質由来と考えられる 2 つの成分の増殖が認められたことから管状間質腺腫に相当すると考えられた。

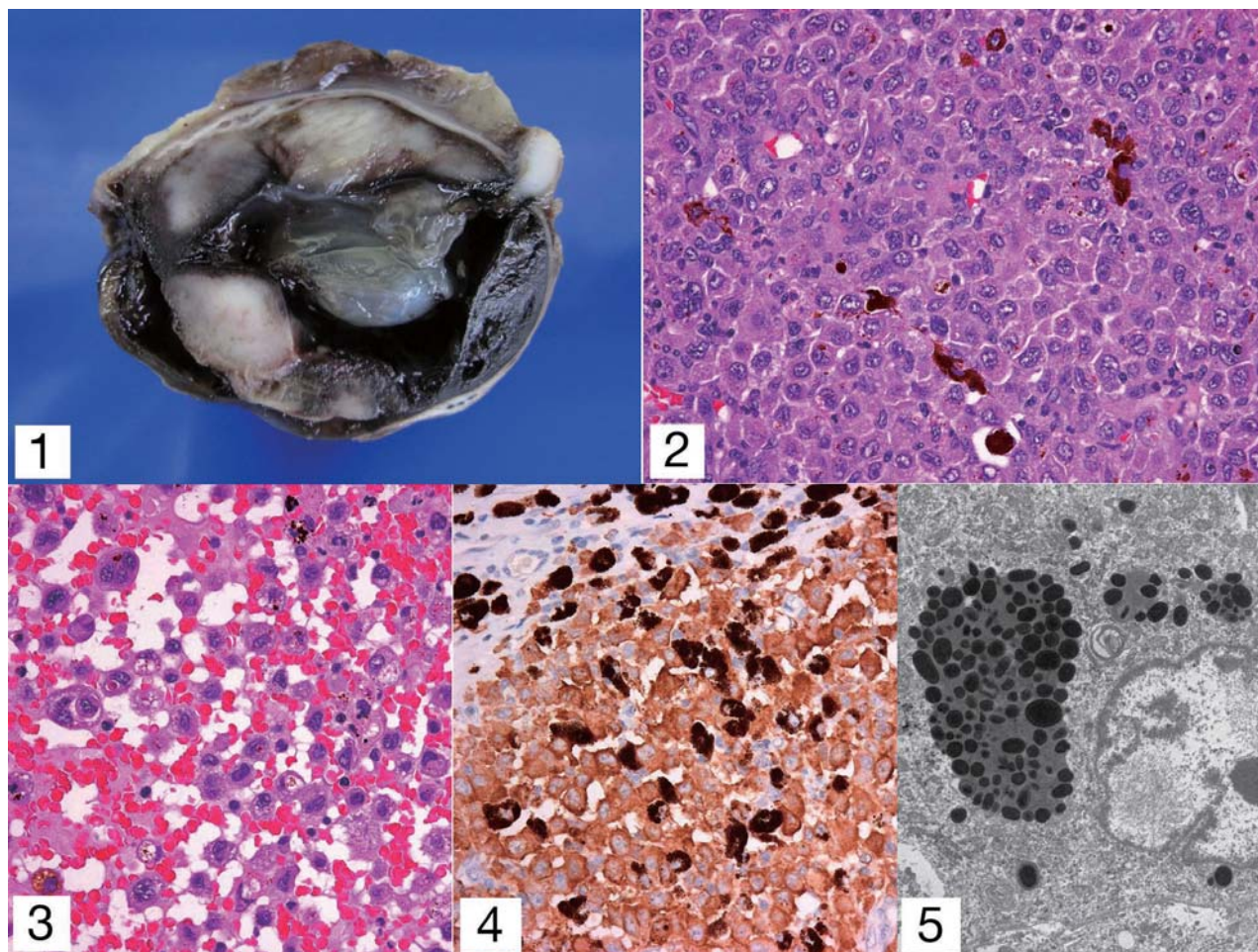
(山下 龍)

参考文献：

1. Alison, R. and Morgan, K. 1987. Ovarian neoplasms in F344 rats and B6C3F1 mice. *Environ. Health Perspect.* 73 : 91-106.

## イヌの眼球

住化テクノサービス株式会社 第51回獣医病理学研修会 No.1044



動物：イヌ、ゴールデン・レトリバー、雌（未避妊）、8歳8ヶ月。

臨床事項：左側眼球の異常を主訴に某動物病院へ来院。検査によって、眼内出血および増殖性病変を認めたことから左側眼球摘出術が行われた。

肉眼所見：剖面において、強膜は明瞭であった。病巣は、ブドウ膜領域に沿う形で眼内全周性に形成されていた（図1）。病巣内では、白色調領域あるいは黒色調領域が大半を占めていた。水晶体は脱臼し、眼球内に脱落していた。視神経に著変はみられなかった。

組織所見：虹彩から毛様体および脈絡膜にかけて全周性に大型の腫瘍細胞による増殖が認められた。腫瘍細胞はシート状（図2）あるいは独立円形細胞様（図3）に増殖していた。腫瘍細胞の形態は、大小異なる類円形を主体とし、一部で紡錘形を呈する部分もみられた。腫瘍細胞の細胞質は、広く、好酸性を呈しており、細胞質内にはメラニン顆粒、赤血球やリンパ球をしばしば容れていた。腫瘍細胞の核は、大型でしばしば核膜不整、核小体が明瞭であった。また、多核や巨核を有する腫瘍細胞も多数観察された。免疫染色において、腫瘍細胞は、Iba-1（図4）、Lysozyme、MHC-Class IIおよびVimentinの各抗体にいずれにも陽性を示した。一方、腫瘍細胞は、メラニン細胞マーカーのMelan-AとS-100、そし

てリンパ球系マーカーのCD3、CD20およびCD79a cyの各抗体にいずれにも陰性であった。電子顕微鏡による超微細構造の観察において、大型の腫瘍細胞に細胞突起が確認されたが、細胞間接着装置は認められなかった。また、細胞質内に認められたメラニン顆粒はファゴソーム内に存在していることが確認された（図5）。

診断：犬の眼球内組織球性肉腫

考察：犬の眼球内組織球性肉腫の発生は、非常に少ない。一方、眼球内原発腫瘍で高率に発生するのはメラニン細胞腫瘍であり、これは細胞形態的に組織球性肉腫との鑑別が重要である。また、臨床的な予後についても眼球内組織球性肉腫は、メラニン細胞腫瘍よりも転移傾向が非常に強く、病態進行も早いことから組織診断上重要な鑑別項目である。本例は、眼球の異常を主訴に動物病院へ来院し、臨床検査において眼球以外に著変は認められなかった。また、眼球内には樹状細胞やマクロファージが常在していることから、今回の組織球性肉腫は眼球内に起源することが考えられた。

（鈴木 学）

参考文献：

1. Naranjo, C., Dubeilzig, R. R., and Friedrichs, K. R. 2007. Canine ocular histiocytic sarcoma. *Vet. Ophthalmol.* 10: 179-185.

## 牛呼吸器病に対する治療ならびに予防の現状と課題

加藤 敏 英 (山形県農業共済組合連合会中央家畜診療所)

### はじめに

肺炎や気管支炎は呼吸器症状を呈する疾病の代表であり、現在では呼吸器病候群または複合病 (Bovine Respiratory Disease Complex; BRDC) という呼び名が定着した。BRDC は、産業動物臨床獣医療では日常的にさまざまな感染症がみられるなかで最も頻繁に遭遇する疾病のひとつである。農林水産省が示した家畜共済事業実績 [1] (表 1) をみても、平成 21 年度における肉用牛の死産事故と病傷事故に占める呼吸器病の割合はそれぞれ 17.7%、30.5% と他の疾病を大きく上回っているのがわかる。この要因として、肉用牛の飼養規模が急速に大型化していることと、それに伴い飼育形態が群飼育にならざるを得ないことが挙げられる。この傾向は肉用牛に限ったことではなく、酪農場や繁殖農場においても子牛の群飼育形態が広がっている。また、農場の大型化は遠隔地からの素牛導入を頻繁にし、家畜移動の広域化は病原体の拡散を招いている。このことは、家畜へのストレス増大と感染症の難治化につながる可能性が高い。一方、BRDC に抗菌剤は欠かせないものであり、特に群飼育の場合には治療のみならず予防的投与にも繁用されるケースがほとんどである。例えば、2008 年における山形県内のある種のフル

オロキノロン系抗菌剤使用量は 1999 年の 1.8 倍であり、肥育牛飼養頭数の緩やかな増加に合わせ年々伸びている (図 1)。以上のように、発生率の高さと抗菌剤繁用は BRDC に注目しなければならない最大の理由であり、牛群の BRDC コントロールは農場の生産性確保を目的とした極めて重要な作業となる。

### 抗菌剤治療の実際と耐性菌問題

臨床現場 (一次診療) では、BRDC 治療に用いる抗菌剤は病原体検査を行わず経験的に選択されている。すなわち、農場や地域における過去の治療実績を中心とした記録と情報に基づいて選択投与されている。このような治療 (Empiric therapy) は、科学的な根拠に基づいた治療に比べ、誤った選択や不必要な投与につながる危険性が高いと言われている。このことは、結果的に抗菌剤の臨床効果を損なうと同時に、薬剤耐性菌の出現を助長することになる。近年は、家畜由来薬剤耐性菌が社会的にも大きな注目を集めており、動物用抗菌剤の使用管理のあり方にも注意が必要であることは言うまでもない。次に、耐性菌出現と臨床効果低減の具体例を示す。山形県における BRDC 罹患牛の細菌学的検査は 1986 年か

表 1 肉用牛等の事故状況

死産事故				
年度	肺炎	肺炎+胃腸炎	胎子異常+新生子疾患	総件数
17	12,484 (18.0)	12,007	14,465	69,279
18	13,342 (19.3)	11,211	13,987	69,028
19	13,500 (18.6)	11,559	15,081	72,601
20	13,453 (18.1)	11,372	16,150	74,430
21	12,622 (17.7)	10,475	16,095	71,370
病傷事故				
年度	肺炎+気管支炎	肺炎+胃腸炎	脚蹠静止+黄体退後	総件数
17	330,388 (28.6)	349,151	101,635	1,156,806
18	362,500 (30.3)	350,109	104,680	1,197,845
19	373,567 (30.3)	354,666	105,732	1,230,969
20	380,235 (31.2)	344,362	102,843	1,217,947
21	367,032 (30.5)	335,780	100,825	1,202,392

H21年度家畜共済事業の実績概要, 家畜診療, 58(6),2011より抜粋・改変

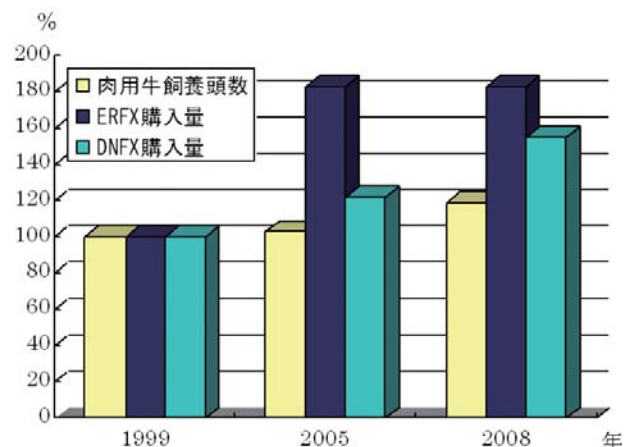


図 1 山形県の肉用牛飼養頭数と FQ 製剤購入量の推移

ら実施されてきたが、その成績から一般細菌（パストツレラとマンヘミア）とマイコプラズマ（マイコプラズマ・ボビスとウレアプラズマ）の混合感染が平均で約38%にのぼることが明らかになった [2]。このことから、どちらか一方を標的にした抗菌剤治療では症状改善が不十分となることが強く示唆された。その対策として、大規模農場を対象としてそれぞれの病原体に有効な抗菌剤の併用療法を実施した。使用する抗菌剤は起因菌の感受性が高く、*in vitro*で相乗効果または相加効果が確認された [3] チアンフェニコール (TP) とタイロシン (TS) とし、どちらも最少投与基準量を同時投与した。その結果、BRDC の治療率は約88%であり、TP 最大量投与群や合成ペニシリン投与群に比べ有意に高いことが分かった [4]。ところが、この併用療法を継続したところ、数年後には治療率が50%近くまで著しく低下していた [5] (図2)。この時点での *Pasteurella multocida* のTPに対する感受性 (MIC<sub>90</sub>) は50 μg/ml、*Mycoplasma bovis* のそれも25 μg/mlであり、併用療法開始時点に比べ著しく低下していた。言い換えれば、*in vitro*のデータが*in vivo*にそのまま反映されたわけである。一般に、同一抗菌剤の長期間使用は結果的に総用量を増大させ、耐性菌出現を招くと言われている。臨床現場では、細菌学的検査は材料採取の煩雑さや経費の問題などの理由でほとんど行われていないが、BRDCが多発する大規模農場では耐性菌出現状況を把握するためにも定期的な検査が必要である。

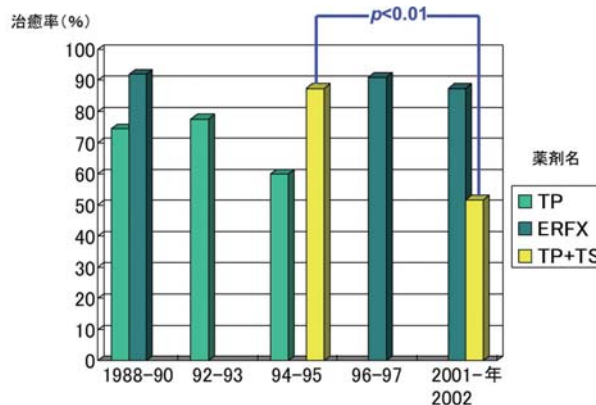


図2 呼吸器病に対する主な薬剤の治療率の推移

### 病原体に関する最近の話題

2004年度より、NOSAI山形では損害防止事業として健康牛を対象とした細菌学的検査を実施している。各種起因菌の分離率はBRDC罹患牛とほとんど差はなく、上部気道の常在菌であることが改めて確認された (表2、3)。同様に、薬剤感受性も両者に差異はみられず、近年、*M. bovis*のマクロライド系抗菌剤に対する感受性低下が確認されている (表4、5)。国内の他地域や海外でも同様の報告 [6 - 9] がなされており、臨床的現場における治療効果の低下が懸念されている。Primary pathogenのひとつであるマイコプラズマは細胞壁を持たない非常に微細な病原体であり、病原性は弱いとされてきた。しかし、*M. bovis*は組織に効率的に付着するためのVSP (Variable surface protein)を変化させることにより多様な抗原性を獲得する [10] ほか、リンパ球

表2 健康牛由来起因菌分離成績

	2004 (n=202)	2005 (n=194)	2006 (n=191)	2007 (n=190)	2008 (n=112)	2009 (n=101)	2010 (n=65)	Total (n=1,055)
<i>M. haemolytica</i>	54 (26.7)	53 (27.3)	52 (27.2)	40 (21.1)	10 (8.9)	7 (6.9)	10 (15.4)	226 (21.4)
<i>P. multocida</i>	136 (67.3)	145 (74.7)	146 (76.4)	169 (88.9)	79 (70.5)	78 (77.2)	48 (73.8)	801 (75.9)
<i>M. bovis</i>	87 (43.1)	112 (57.7)	64 (33.5)	71 (37.4)	48 (42.9)	36 (35.6)	17 (26.2)	432 (40.9)
<i>U. diversum</i>	71 (35.1)	43 (22.2)	64 (33.5)	16 (8.4)	28 (25.0)	48 (47.5)	ND	270 (27.3)
菌分離陽性	179 (88.6)	180 (92.8)	177 (92.7)	183 (96.3)	99 (88.4)	90 (89.1)	50 (76.9)	958 (90.8)

数字は頭数、( )は供試牛に対する%

表3 罹患牛由来起因菌分離成績

	'86-87 (n=68)	88-90 (n=106)	91 (n=37)	92-93 (n=63)	94-95 (n=55)	96-97 (n=197)	98-00 (n=65)	01-02 (n=39)	03 (n=90)	Total (n=848)
<i>M. haemolytica</i>	—	—	2 (5.4)	12 (19.0)	9 (16.4)	22 (11.1)	12 (6.3)	9 (23.1)	20 (22.2)	86 (12.8)
<i>P. multocida</i>	18 (26.5)	56 (52.8)	14 (37.8)	27 (42.9)	25 (45.5)	81 (40.9)	114 (59.4)	23 (59.0)	60 (66.7)	418 (49.3)
<i>M. bovis</i>	15 (22.1)	84 (79.2)	10 (27.0)	15 (23.8)	13 (23.6)	53 (26.8)	13 (6.8)	14 (35.9)	42 (46.7)	259 (30.5)
<i>U. diversum</i>	47 (69.1)	49 (46.2)	8 (21.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (12.1)	19 (9.9)	5 (12.8)	21 (23.3)	173 (20.4)
菌分離陽性	66 (97.1)	95 (89.6)	26 (70.3)	43 (68.3)	41 (74.5)	140 (70.7)	141 (73.4)	33 (84.6)	79 (87.8)	664 (78.3)

数字は頭数、( )は供試牛に対する%

表4 健康牛由来 *M. bovis* の薬剤感受性の推移

薬剤	2004 (n=55)	2005 (n=99)	2006 (n=59)	2007 (n=61)	2008 (n=48)	2009 (n=36)	2010 (n=17)
TS	32 (0.063-64)	32 (4-32)	64 (4-64)	16 (2-32)	100 ≤ (12.5-100 ≤)	100 ≤ (12.5-100 ≤)	100 ≤ (12.5-100 ≤)
TMS	128 ≤ (0.063-128 ≤)	128 ≤ (64-128 ≤)	128 ≤ (32-128 ≤)	128 ≤ (8-128 ≤)	—	—	—
OTC	32 (0.125-32)	16 (8-16)	32 (16-32)	64 (16-64)	50 (25-100 ≤)	50 (12.5-50)	50 (6.25-50)
FF	8 (1-8)	8 (4-8)	8 (4-8)	8 (2-16)	6.25 (6.25-12.5)	12.5 (6.25-12.5)	12.5 (3.13-12.5)
KM	16 (0.5-16)	16 (4-16)	16 (8-32)	8 (2-16)	25 (3.13-25)	12.5 (3.13-25)	12.5 (6.25-12.5)
ERFX	0.25 (0.063-0.5)	32 (0.063-32)	0.5 (0.25-8)	1 (0.25-8)	0.78 (0.1-0.78)	0.39 (0.1-0.78)	1.56 (0.2-3.13)

数字は上段が MIC<sub>90</sub>、下段が MIC の範囲 (μg/ml)

薬剤名: TS; タイロシン、TMS; チルミコシン、OTC; オキシテトラサイクリン、FF; フロルフェニコール、KM; カナイシン、ERFX; エンロフロキサシン

のアポトーシスを誘導したり [11]、好中球に接着しその機能を阻害する [12] など、宿主の免疫機構を回避するメカニズムを持つことが分かっている。

BRDC に関与するマイコプラズマとしては、子牛の中耳炎の主因と言われている *M. bovis* をはじめ *M. dispar* や *Ureaplasma diversum* などがある。これらは、かつて欧米がそうであったように、我が国においても飼養規模の大型化とともに農場に蔓延し、症状を慢性化させている。現在のところ、我が国においてはニューマクロライド系抗菌性物質であるチルミコシンの BRDC (表6) および中耳炎発症予防

効果が臨床的に確認されている。抗菌性物質の予防的投与は農場を限定して行うべきだが、ワクチンがない現段階ではチルミコシン製剤は特にマイコプラズマ汚染農場における BRDC 予防の重要な戦力となっている。蛇足であるが、北海道を中心に汚染拡大が懸念されているマイコプラズマ性乳房炎だが、罹患牛の生乳が子牛の中耳炎や BRDC の原因となるのではないかと疑われている。

マンヘミア (*Mannheimia haemolytica*) は BRDC の重要な Primary pathogen であるが、中でも血清型 6 型は 2000 年を過ぎてから年々分離率が上昇し

表5 罹患牛由来 *M. bovis* の薬剤感受性の推移

薬剤	'86-87 (n=15)	88-90 (n=84)	91 (n=10)	92-93 (n=15)	94-95 (n=13)	96-97 (n=53)	98-00 (n=13)	01-02 (n=14)
TS	1.56 (0.05-1.56)	1.56 (0.1-1.56)	—	3.13 (0.78-3.13)	0.78 (0.2-0.78)	6.25 (0.025-25)	12.5 (0.39-12.5)	25 (12.5-25)
EM	—	—	—	—	—	100 (25-100)	100 (50-100)	100 (100)
OTC	25 (0.78-25)	25 (3.13-25)	12.5 (0.78-12.5)	25 (6.25-25)	12.5 (6.25-12.5)	25 (0.78-100)	25 (3.13-25)	100 (25-100)
TP	6.25 (3.13-6.25)	6.25 (1.56-6.25)	6.25 (0.78-6.25)	12.5 (0.78-12.5)	3.13 (1.56-3.13)	12.5 (0.78-12.5)	25 (6.25-25)	—
KM	—	12.5 (1.56-12.5)	12.5 (3.13-12.5)	12.5 (3.13-12.5)	12.5 (12.5)	—	—	—
ERFX	0.39 (0.2-1.56)	1.56 (0.2-1.56)	—	—	0.39 (0.39)	1.56 (0.025-3.13)	1.56 (0.1-1.56)	0.2 (0.1-0.2)

数字は上段が MIC<sub>90</sub>、下段が MIC の範囲 (μg/ml)

表6 TMS の BRDC に対する臨床的予防効果

導入後2週まで				P<0.05	(1999年) 加藤ら(家畜診療, 46, 1999)
投与群(n=50) (SC)	発症数	発症率	対照群(n=48) PC+SM		
	2	4.0%	9		
導入後2週まで				P<0.01	(1999~2001年) <i>M. bovis</i> ; 4/5株のMICは ≤100μg/ml 加藤ら(日獣会誌, 56, 2003)
投与群(n=401) (SC)	発症数	発症率	対照群(n=501) ERFX		
	27	6.7%	26		
			52		
導入後2週または4週まで					(2003年) 加藤ら(家畜診療, 51, 2004)
	2週まで		4週まで		
投与群(n=91) (PO)	発症数	発症率	発症数	発症率	
	7	7.7%	15	16.5	
対照群(n=20) AMPC	発症数	発症率	発症数	発症率	
	3	15.0%	6	30.0	

ている。マンヘミアのうち分離率が最も高いのは1型であるが、この6型は多剤耐性を示す割合が高いことが示された [13]。現在のところ、セフェム系抗菌性物質には高い感受性が認められているが、多剤耐性株にはフルオロキノロン系抗菌性物質にも耐性を示す株も多いといわれている。肥育素牛の主要な生産地となった北海道でも6型株が多数分離されているが、府県への広域移動が同時に耐性株の拡大につながっている可能性も否定できない。

**ワクチンによる病原体対策**

現在、牛RSウイルスなど各種ウイルスのほか、パストレラやマンヘミアなどの細菌に対するワクチンは群管理に欠かせないものとなっている。主要な

呼吸器病ウイルスに対するワクチンは単一または数種類混合で生あるいは不活化、細菌に対するワクチンも単一または3種混合で不活化ワクチンとして市販されている。黒毛和種肥育素牛では家畜市場上場前にウイルス5種あるいは6種混合生(BVDのみ不活化)ワクチンの接種が義務付けられているなど、肉用牛でのウイルスワクチン接種率は非常に高い。肥育素牛に対しては、ほとんどの肥育農場において導入時に5種や6種混合生ワクチンまたはRSウイルス生ワクチンが再接種されており、一定の効果が認められている。BRDCに関与するウイルスの中では、冬季を中心に発症牛が増加する牛RSウイルスが他のウイルスよりも症状を悪化させることが知られている。また、BVD-MD持続感染牛の拡散が懸念されており、繁殖牛に対してはBVDウイルス1型および2型を含む不活化ワクチンが急速に普及してきた。最近ではバクテリアワクチンを用いる農場も増えており、特に白血球を破壊するロイコトキシンを産生し病原性が強いと言われているマンヘミア対策として効果を発揮している [14-17]。このマンヘミアワクチンは、1型株からの抗原を含有しているが、1型と6型のロイコトキシンの遺伝子型が近縁であることから、両者の間で交叉反応する可能性があると言われており、6型人工感染牛ではこのワクチンが壊死病変形成を軽減させたことが確認されている。



一方で、どのワクチンをどのタイミングで接種するかについては、農場ごとに工夫が求められる。一般的に、導入牛に対しては1回目が生ワクチン、2回目が不活化ワクチンのL-Kプログラムが用いられているが、対象は哺育農場か肥育農場か、あるいは同じ子牛でも自家産か導入かによって対応は異なるはずである。例えば、線維素性肺炎による死亡例が多い農場ではマンヘミアワクチンを用いるなど、農場をBRDC発生状況や病原体検出状況などにより色分けし、それぞれに適したワクチンを適期に接種しなければならない。我々は、担当する哺育農場で『導入時チルミコシン注射剤、1週後ウイルス5種生ワクチンとマンヘミアワクチン、4～5週後不活化5種ワクチン』の予防プログラムが死亡率を著しく低下させたことを確認した[18]。ワクチンの効果は抗体価上昇ではなく、臨床的に発症や死亡を抑えたかどうかで判断した方が誰の目にもわかりやすい。河田ら[14]のように、費用対効果で明示できればこれに越したことはない。マイコプラズマに対するワクチンは未だ開発されていない。北米では市販されているものの臨床的効果はないと評価されている。臨床現場では有効なマイコプラズマワクチンの早期開発が待ち望まれている。

以上のように、ワクチンはBRDC予防には欠かすことのできないツールであるほか、見方を変えれば抗菌剤使用量低減と薬剤耐性菌抑制にも大きく貢献する。ワクチンに関する正しい知識とそれを生かした有効な接種プログラム構築が不可欠である。

### 宿主と環境対策

病原体の攻撃を跳ね返す体力と病原体の蔓延を許

さない環境があれば、BRDCコントロールは難しくはないはずだ。

まずは、宿主の病原体の攻撃を跳ね返す体力すなわち免疫能を高めることが最優先である。このための子牛の栄養管理は非常に重要だが、繁殖肥育一貫農場であれば母牛の栄養管理も同様に重要である。栄養不良の母牛から生まれた子牛は免疫能が低い可能性が高く、血液成分も劣ることが知られている[19、20]。母牛が必要とする栄養分は自身の分と胎子の分の合計であり、特に妊娠後期～末期には胎子が急速に発育するため要求量が増大する。この時期に配合飼料給与量を増やすことは胎子の栄養状態を良好にし、結果的に子牛の免疫能を上げることにつながる。我々の経験では、分娩前30日足らずでも増給した方が母子双方に有益な結果が示された。また、妊娠末期に母牛にワクチンを接種することにより、抗体レベルが高い初乳を子牛に与えることができる[21]（表7）。生後間もない時期にBRDCが多発するような農場では、母牛の栄養管理と同時にワクチン接種を奨励したい。この際、BVDウイルスの持続感染牛を作らないように注意することは言うまでもない。

次に、病原体の蔓延を許さない環境をつくるための臨床的アプローチを考えてみよう。群飼育の最大の欠点は牛同士が容易に接触できることであるが、これを防ぐことはできない。このような環境で改善できることとして第一に飼養密度が挙げられる。我々の経験[18]では、導入後3か月以内のBRDC死亡率が8.8～12.6%と高い哺乳ロボット農場において、1区画17～20頭の飼養頭数を14～16頭に減らしたことにより死亡率が1%まで低下した。この時の1頭あたりの面積はおよそ3㎡ということに

表7 母牛の妊娠末期でのワクチン接種と子牛の呼吸器病ウイルス抗体価の関係

	抗体陽性頭数(%)			
	IBRV	BVD-IV	PI-3V	BRSV
母牛にワクチン接種	10/12 (83.3)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	12/12(100.0)
〃 未接種	NT	2/ 5 ( 40.0)	3/ 5 ( 60.0)	NT
基準抗体価 <sup>1)</sup>	16<	16<	16<	4<

すべての初乳摂取済みの4週齢。母牛のワクチン接種は、分娩前8週および4週で実施。

1)：ワクチンメーカーが発症を予防できるとしている抗体価。

なる。一方で、1頭あたり2.6㎡でも事故率が低い農場もある。この農場では2日に1回、牛床と壁、飼槽を温水高圧洗浄していた。このように、農場ごとに適した密度があるはずなので、問題がある場合には農場側と十分に協議して改善しなければならない。ちなみに、ハッチによる個別飼養農場では、わずか2.2㎡/頭足らずの面積でも低事故率のところもある。群飼育、個別飼育を問わず、換気ならびに乾燥した敷料により子牛が安息できるスペースを確保することが重要である。

### 予防の限界

感染症の成り立ちから考えれば、これまで述べたような宿主、環境および病原体への対策で予防できるはずだが、残念ながらBRDC発生率は低下する兆しすら見えないのが現実である。このことは予防策の限界を強く示唆している。

各種ワクチンはBRDC発生を100%抑えることはできない。また、子牛の管理について佐野ら[22]は代用乳を倍増させたほかに、哺乳ロボットへの移行日齢を延長し哺乳中の群間移動を中止したが、BRDC発生率は対策前の60%から25%と有意に減少したもののゼロに近い数字ではなかった。それでも子牛群飼育のBRDC予防はワクチンに頼らざるを得ない。前段で子牛に対するワクチン接種には農場ごとに工夫が必要だと述べたが、接種プログラム構築は簡単な作業ではない。どのワクチンをいつ接種するかは、試行の中で妥協点を見出すことに近く、正解はないと言っても過言ではない。ワクチンの効果を客観的に評価できる指標が抗体価だけという現状は、使う側からすれば何となく心もとなく、プログラム構築の障害となっている。一方、生ワクチンは弱毒化しているとはいえ生きたウイルスを体内に入れることになるため、不活化に比べ発症の危険性が高い。したがって、対象牛の健康状態を十分に確認してから接種するべきであるが、臨床の現場では作業上やむなく導入直後に接種されることが多い。Ishizakiら[23]は、ホルスタイン種子牛を用いて4時間(100km)のトラック輸送が呼吸器局所の免疫機能に及ぼす影響について調査したが、輸送前と比べ輸送直後および3日後の肺胞マクロファージの化学発光能が減少し、気管支肺胞洗浄液中リンパ球

のCD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>細胞比が増加していた。また、松田ら[24]は寒冷期のトラック輸送において着衣によって保温した群の免疫能は保温しなかった群に比べ低下の程度が少なかったと報告した。このような輸送や寒冷ストレスのみならず、夏季の暑熱ストレスなども免疫能を低下させる要因であることから、可能な限り導入直後の接種は避け、1週間程度観察した後での接種が望まれる。

このほか、環境整備にしても牛舎構造や施設の改善にはそれ相応の経費が必要だ。大規模農場で群管理をしている臨床獣医師のほとんどはこのような状況への対応に苦慮している。したがって、発生要因における問題点を洗い出し解決の優先順位を決めたうえで、問題の排除が困難な場合には低減を目標に対策を講じることが現実的アプローチとなる。したがって、現時点ではBRDCコントロールの最終目標は撲滅ではなく、死亡や発生をどこまで抑えるかということである。

### 参考文献

1. 加藤哲也. 2011. 平成21年度家畜共済事業の実績概要. 家畜診療 58 : 369-373.
2. 加藤敏英・小屋正人・渡辺栄次・酒井淳一・小形芳美・曳沼 徹. 1996. 肺炎罹患牛の鼻汁由来細菌およびマイコプラズマの薬剤感受性. 日獣会誌 49 : 81-84.
3. Katoh T., Sakai J., Itagaki M., Watanabe E., Watanabe D. and Ogata Y. 1996. The Fractional Inhibitory Concentration Index of Antimicrobial Agents for Bacteria and *Mycoplasma* Isolated from the Nasal Swabs of Cattle with Respiratory Diseases. *J. Vet. Med. Sci.* 58(8) : 781-782.
4. Katoh T., Sakai J., Ogata Y. and Urushiyama Y. 1996. Effect of Combination of Antimicrobial Agents for the Treatment of Respiratory Disease in Cattle. *J. Vet. Med. Sci.* 58(8) : 783-785.
5. 加藤敏英・斎藤雅一・石橋 愛・庄司和明・渡辺栄次・安孫子茂樹・安藤健弥. 2004. 牛呼吸器感染症起因菌の薬剤耐性の推移と治療対策. 家畜診療 51 : 221-228.
6. 小池新平・宇佐美佳秀. 2010. *Mycoplasma bovis* の薬剤感受性とマクロライド耐性株の23Sリボ

- ゾーム RNA ドメイン V 領域の解析. 日獣会誌 **64**: 45-49.
7. Uemura R., Sueyoshi M. and Nagatomo H. 2010. Antimicrobial Susceptibilities of Four Species of *Mycoplasma* Isolated in 2008 and 2009 from Cattle in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* **72**: 1661-1663.
  8. Gerchman I., Levisohn S., Mikula I., Lysnyansky I. 2009. In vitro antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma bovis* isolated in Israel from local and imported cattle. *Vet. Microbiol.* **137**: 268-275.
  9. Rosenbusch RF., Kinyon JM., Apley M., Funk ND., Smith S., Hoffman LJ. 2005. In vitro antimicrobial inhibition profiles of *Mycoplasma bovis* isolates recovered from various regions of the United States from 2002 to 2003. *J. Vet. Diagn. Invest.* **17**: 436-441.
  10. Le Grand D. Solsona M., Rosengarten R., Poumarat F. 1996. Adaptive surface antigen variation in *Mycoplasma bovis* to the host immune response. *FEMS Microbiol Lett.* **144**(2): 267-275.
  11. Vanden Bush TJ. and Rosenbusch RF. 2002. *Mycoplasma bovis* induces apoptosis of bovine lymphocytes. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **32**(2): 97-103.
  12. Thomas CB. Van Ess P., Wolfgram LJ., Riebe J, Sharp P, Schultz RD. 1991. Adherence to bovine neutrophils and suppression of neutrophil chemiluminescence by *Mycoplasma bovis*. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **27**(4): 365-381.
  13. Katsuda K., Kohmoto M., Mikami O., Uchida I. 2009. Antimicrobial resistance and genetic characterization of Fluoroquinolone-resistant *Mannheimia haemolytica* isolates from cattle with bovine pneumonia. *Vet. Microbiol.* **139**: 74-79.
  14. 河田裕司郎・山本久光・渡辺 博. 2007. 事故低減対策として子牛へのマンヘミア・ヘモリチカ(1型)感染症不活化ワクチン投与の効果. 家畜診療 **54**: 547-552.
  15. 車戸久寿. 2008. 若齢子牛への *Mannheimia haemolytica* 不活化ワクチン投与効果ならびにロイコトキシン中和抗体の母子間移行. 家畜診療 **55**: 583-588.
  16. 乙丸孝之介・大塚浩通・安藤貴朗・小岩政照. 2011. 野外における黒毛和種子牛に対する *Mannheimia haemolytica* 不活化ワクチンの有効性の検討. 日獣会誌 **64**: 787-790.
  17. 乙丸孝之介・久保田整・大塚浩通・安藤貴朗・小岩政照. 2012. 黒毛和種導入子牛に対する *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* 混合不活化ワクチンの呼吸器病予防効果. 日獣会誌 **65**: 767-770.
  18. 加藤敏英. 2010. 現場でできる牛呼吸器病に対する効率的な抗菌剤治療並びに予防～EBVMへの臨床的アプローチ～. 家畜診療 **57**: 5-12.
  19. 芝野健一・大塚浩通・嵐 泰弘・黒木智成・斎藤隆文. 2009. 黒毛和種牛の周産期における低栄養が出生子牛の血液性状に及ぼす影響. 日獣会誌 **62**: 538-541.
  20. 田波絵里香・大塚浩通・向井真知子・小比類巻正幸・安藤貴朗・小形芳美・川村清市. 2009. 妊娠末期における母牛の栄養状態が出生後の黒毛和種産子の末梢血白血球ポピュレーションに及ぼす影響. 日獣会誌 **62**: 623-629.
  21. 井上 準・伊藤郁夫・西口 示・橋本宰昌・久野尚之・宮本孝明・藤本修司. 2008. 黒毛和種繁殖農場におけるワクチネーションによる子牛呼吸器病予防対策. 家畜診療 **55**: 755-760.
  22. 佐野公洋・高山直寛・綿貫 実・山中偉行・大谷智弘・上塚俊介・山下政秀・西 修・小林康治・山口麻衣子・吉田喜義. 2009. 黒毛和種子牛の受動免疫による呼吸器病ワクチネーション効果と飼養管理. 日本家畜臨床感染研誌 **4**(2): 67-73.
  23. Ishizaki, H., Hanafusa, Y., Kariya, Y. 2005. Influence of truck-transportation on the function of bronchoalveolar lavage fluid cells in cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **105**: 67-74.
  24. 松田敬一・大塚浩通. 2011. 黒毛和種牛の冬季トラック輸送に対する保温ジャケットの効果. 日本家畜臨床感染研誌 **6**: 1-7.

## 鶏コクシジウム症の現状と新規生ワクチンの開発

川原史也

### 背景

鶏コクシジウム症の発生は、現在の集約的な養鶏生産において避けて通ることができない問題の一つである [11]。本症は生産成績を悪化させて甚大な経済的被害をもたらすことから、これまでも極めて重要視されてきた。多くの研究機関、製薬企業が本症の研究に取り組み、鶏コクシジウム症生ワクチン、抗コクシジウム予防剤および治療剤が開発されている。実用化されてからすでに長い年月を経たが、未だに多くがその有用性を堅持し続けている。

しかしながら、これまでに本症の原因となる鶏コクシジウム原虫を我々が制圧できたと言える状況にはないし、おそらくいつまでも根絶することはできない。いくつもの実用的な方法が開発されているにもかかわらず、未だに問題を解消できないのは、本原虫がもとより鶏と周辺環境に適応して進化を遂げている上に、その生態が現在の集約的な養鶏生産に極めて適合しているためである。さらには、すでに実用化された鶏コクシジウム症生ワクチン、予防剤および治療剤においても、効果を最大限に発揮するためには一定の使用条件を満たす必要があり、まだ改善すべき点が残されている。本稿では、鶏コクシジウム症対策における現状およびその問題点の分析、ならびに新たな生ワクチンの開発について概観してみたい。

### 1. 鶏コクシジウム症

鶏に寄生する鶏コクシジウム原虫はこれまでに9種が報告されている [12]。これらは宿主特異性が極めて高く、鶏以外に感染することは稀である。鶏は齢や性別に関係なく感受性を有するが、免疫を保有しないため幼若鶏のほうが発症リスクは高い。鶏の導入後から次第に鶏群内に感染は広がるが、当初

は不顕性で推移し、感染レベル（鶏舎全体、農場全体のオーシスト数）が最も高くなる3～6週齢で発症が頻発する傾向にある。*E. acervulina*、*E. maxima* および *E. tenella* の3種は幼雛期に問題となりやすく、飼育密度が高くかつ飼育期間が短い肉用鶏で発症の中心となる種である。中雛以降に発生が多いのは、*E. brunetti* および *E. necatrix* の2種であり、種鶏などの長期飼育鶏でしばしば問題となる。*E. necatrix* による発症は8～18週齢が好発時期であるが、*E. brunetti* による発症時期は一様ではない。*E. necatrix* による急性小腸コクシジウム症の発生は、甚大な被害をもたらすため養鶏産業において古くから恐れられてきた疾病の一つである。一方、*E. brunetti* は最近まで日本における存在があまり認識されてこなかった種である。

本原虫の寄生による鶏の腸炎を主体とする疾病が鶏コクシジウム症である。腸粘膜内で原虫が多量に増殖することにより粘膜が物理的に破壊され（図1）、栄養や水分の吸収不足により宿主の健康状態を悪化させる。病変は腸管に限局することが多く、出血性もしくはカタル性の炎症像が認められ、上皮細胞は壊死および脱落する。主な臨床症状は、血便および下痢便の排泄であり、発症極期に一時的な元気消失が観察されることが多い。感染した虫体は約1週間かけて腸管粘膜内で分裂して増殖し、最終的に新たなオーシストを形成する。オーシストは体内にとどまることはなく、糞便とともに体外へ全て排泄される。オーシストの排泄とともに鶏が回復に向かう事例が一般的だが、病勢が急激に進行した場合や他の疾病を併発した場合には死亡に至る例も少なくない。現在でも、本症の発生による損失およびその予防と治療に必要な経費を合算すると、世界全体で年間約2,000億円に上ると見積もられている [1]。この金額は養鶏生産の実に1%を占めるまでに上る。

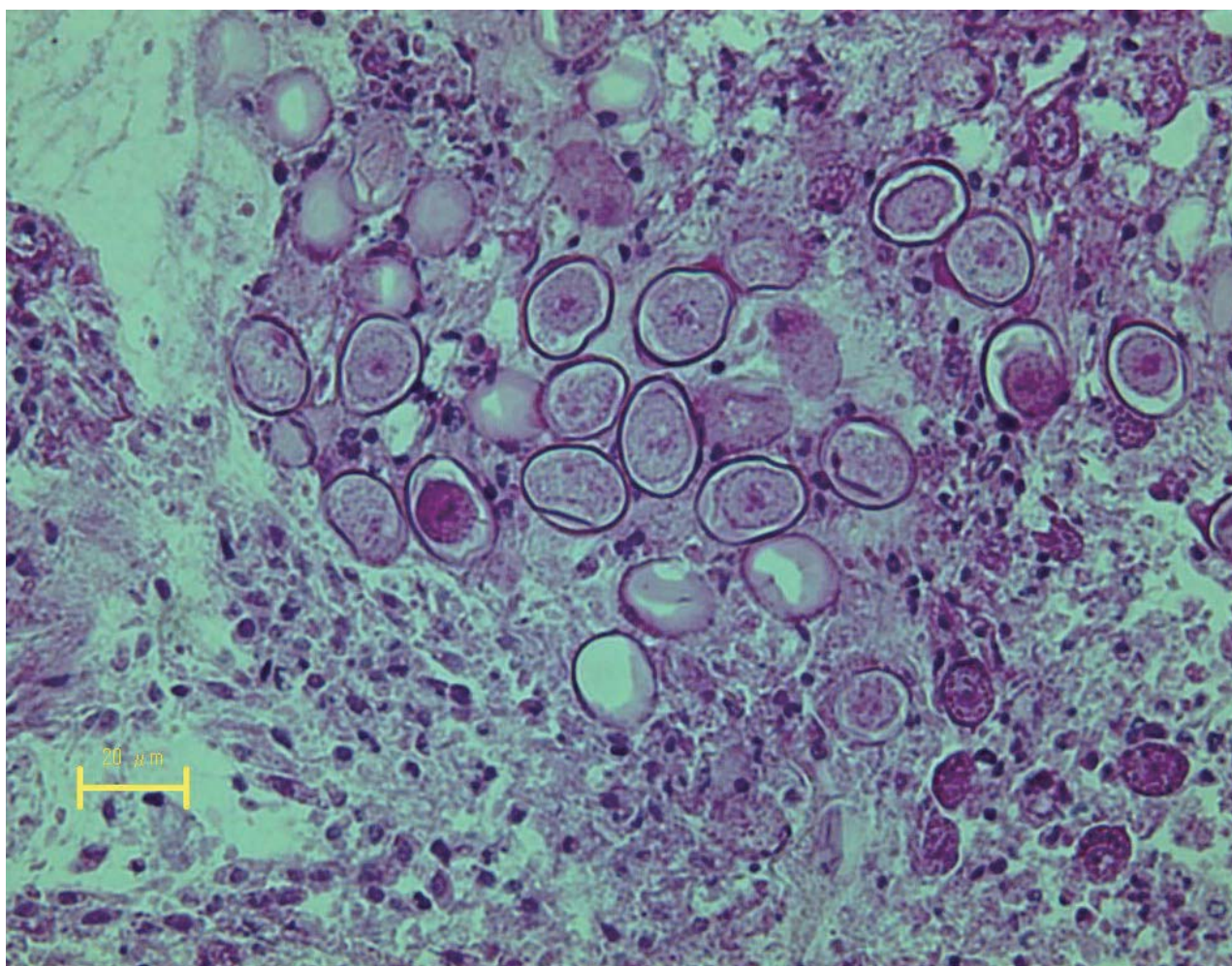


図1 腸粘膜内で発育中のオーシスト

## 2. 薬剤やワクチンによる対策

オーシストは化学的に極めて安定なオーシスト壁と呼ばれる構造を有し（図2）、日常的に用いられる多くの消毒剤に対して抵抗性を示す。オルソ系消毒剤は有効であるが、オーシストの殺滅には時間がかかるため踏み込み槽を中心に利用される。オーシ



図2 外界の刺激から身を守る壁を有するオーシスト

ストは熱湯、乾燥および凍結などの物理的な刺激に対して抵抗性は強くない。これらを生産現場で人為的に応用することは難しいが、鶏舎に十分な空舎期間を設けることは感染性のオーシストを減少させる上で有効である。また、鶏糞の堆肥化処理では、発酵が進む時に発生する熱やアンモニアが残存するオーシストを殺滅するとされ、オーシストの不活化処理方法として合理的である。

現在の集約的な養鶏形態においては、鶏コクシジウム原虫の感染および鶏コクシジウム症の発生を衛生管理だけで制御することは困難である。従来、肉用鶏では出荷7日前まで、肉用鶏以外の鶏では10週齢までの期間、飼料中に予防剤（飼料添加物）を添加することによって発症を抑制している。多くの薬剤は鶏コクシジウム原虫の感染および増殖を完全に阻止するものではなく、同種の薬剤を長期間連用した場合、耐性を獲得した株が出現する危険性がある。耐性獲得を防ぐためには、肥育前期と後期で薬剤を切り替えるシャトル（デュアル）プログラムや

年間計画で薬剤を切り替えるローテーションの実施が望ましいとされる。治療にはサルファ単剤もしくは薬酸拮抗薬を配合した合剤が利用されている。

薬剤耐性株の出現の問題に加え、近年、薬剤に頼らない食品生産を求める消費者ニーズが高まっており、薬剤に代わる新たな制御方法が希求されるようになった。予防剤の代替法として注目を集めたのが、生ワクチンである。鶏コクシジウム原虫に感染した鶏が、再感染に対して種特異的に強固な免疫を獲得する現象は古くから知られていた。そこで、計画的に鶏に鶏コクシジウム原虫を感染させて免疫を付与する手段として生ワクチンの開発が始まった。1980年代以降は、鶏コクシジウム原虫を弱毒化する実用的な技術が確立され、安全性を高めた生ワクチンが開発されるようになった。鶏の体内で早期に増殖する原虫集団のみを次代に用いる極めてユニークな継代方法を重ねて得られる系統は、早熟株もしくは早熟化弱毒株と呼ばれている。

現在、世界各国で10製剤以上の生ワクチンが開発および市販されており、含有する種や投与方法などに、それぞれの特色を有している [1]。日本においては、現在3製品の生ワクチンが承認および販売されている。鶏コクシジウム弱毒3価生ワクチン (TAM) は、初生から6日齢の平飼い鶏を対象とし、*E. acervulina*、*E. maxima* および *E. tenella* の早熟化弱毒株のオーシストを含有している [2]。Paracox<sup>®</sup>-5 は英国から日本に導入された製品であり、平飼い肉用鶏ヒナを投与対象とし、餌付け時に投与される。*E. acervulina*、*E. maxima*、*E. mitis* および *E. tenella* の早熟化弱毒株のオーシストを含有している。なお、本ワクチンは抗原性の異なる *E. maxima* を2株含有している。鶏コクシジウム弱毒生ワクチン (Neca) は、*E. necatrix* の早熟化弱毒株のオーシストを主成分とし、3日齢から4週齢の平飼い鶏を対象とする [3]。種鶏では、予防剤を飼料中に添加できる期間は10週齢までと定められているため、それ以降の期間において鶏コクシジウム症の発生を直接的に予防できる手段はなく、ワクチンが開発される以前は、しばしば産卵極期に鶏コクシジウム症が発生することによって甚大な被害がもたらされていた。本剤は2002年に承認されたが、これまでのところ *E. necatrix* による鶏コクシジウム症を抑制できる国内唯一のワクチンである。

### 3. 近年の鶏コクシジウム症の発生状況

わが国において主要な鶏コクシジウム原虫がワクチンにより制御されるようになったためか、近年、今まで被害が明確ではなかった *E. brunetti* による疾病の発生が全国の種鶏農場で増加している (筆者ら、第140回および第142回日本獣医学会学術集会発表)。プロイラー種鶏場、レイヤー種鶏場を合わせた19農場のうち、極めて高率の14農場から *E. brunetti* が検出されている [4]。実は *E. brunetti* は、1970年代に実施された全国的なコクシジウム汚染状況の調査において検出されなかったため [6、7]、以来、日本にほとんど存在しない種と考えられてきた。1990年に国内農場から *E. brunetti* が分離された報告はある [5]。しかしながら、その後、生産現場や研究サイドで本種を問題視することが極めて少なかったという経緯もあり、現在でもほとんど認知されていない状況にある。本種の感染では特徴的な腸管病変は認められないことが多く、他種による鶏コクシジウム症や壊死性腸炎として誤認される事例が多いと見受けられる。発症した場合には増体重や育成率に影響を及ぼすが、これまでに国内で *E. brunetti* 用ワクチンは開発されていないため早急な製品化が求められている。

### 4. 新規鶏コクシジウム症生ワクチンの開発

現在、国内で飼育される種鶏の大多数は、幼雛の段階で鶏コクシジウム弱毒3価生ワクチン (TAM) もしくは Paracox<sup>®</sup>-5 および鶏コクシジウム弱毒生ワクチン (Neca) を併用して接種されている。肉用鶏以外の鶏では10週齢までの期間、飼料中に抗コクシジウム予防剤 (飼料添加物) を添加して対策することが可能ではあるが、生ワクチンが利用される場合には、予防剤が併用されることはない。従って、現状では種鶏農場において、*E. brunetti* による鶏コクシジウム症の発生を直接的に予防する手段はなく、発生後にサルファ剤等の治療薬で対応せざるを得ない状況にある。そこで、我々は、鶏コクシジウム原虫を弱毒化する手段として実績のある早熟化継代法を用いて、*E. brunetti* 野外株から生ワクチンに適した弱毒株を作出し、製剤を開発する着想に至った。また、現状では、*E. brunetti* による被害が

種鶏場に限定していることから、同じく種鶏場で主に利用されている鶏コクシジウム弱毒生ワクチン (Neca) と混合化された製剤であれば、投与も簡便化でき、生産者にとって利点が大きいと考えている。従って、できる限り早期に、*E. brunetti* および *E. necatrix* 早熟化弱毒株を利用した生ワクチンを開発および上市して生産現場での被害を食い止めたい。

### 5. 未来の鶏コクシジウム症生ワクチン

現行の鶏コクシジウム症生ワクチンの欠点の一つは、免疫が種特異的であるために製剤が多価にならざるを得ず、製造コストの削減に限界があることである。肉用鶏用では3種以上、種鶏用では5種以上を含む製剤がほとんどだが、鶏コクシジウム原虫は *in vitro* 培養することができないため、生ワクチンの製造には鶏生体を使用せざるを得ない事情による。今後、生ワクチンの有用性と製造コスト削減を両立する一つの手段は、多価鶏コクシジウム原虫ベクター型ワクチンであろうと考えられている [9、10]。種毎に異なる防御抗原遺伝子をいくつも搭載し、かつそれらをまとめて発現する単一の鶏コクシジウム原虫を人為的に作出することができれば、全種に対する免疫をまとめて誘導することが可能である。しかも、鶏を使用した製造が一度で済むため大幅に製造コストを削減することができる。これまで、鶏コクシジウム原虫を組換えて、外来遺伝子をもとにしてタンパク質を安定的に発現させることは不可能であったが、近年、成功の報告が相次いでいる (図3)



図3 蛍光タンパク質をコードする遺伝子を導入された遺伝子組換え鶏コクシジウム原虫が蛍光を発する様子

[8]。将来、多価鶏コクシジウム原虫ベクター型ワクチンが開発されれば、おそらく鶏コクシジウム症対策の主流になることは間違いない。

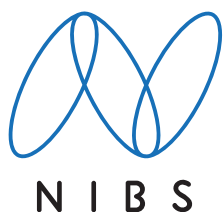
### 参考文献

1. Shirley, M. W., Smith, A. L. and Tomley F. M. 2005. The biology of avian *Eimeria* with an emphasis on their control by vaccination. *Advances in Parasitology* **60** : 285–330.
2. 川原史也 . 2011. 「鶏コクシジウム感染症 (アセルブリナ・テネラ・マキシマ) 混合生ワクチン」動物用ワクチン —その理論と実際—. 動物用ワクチン—バイオ医薬品研究会編. pp 252–255. 文永堂出版.
3. 川原史也 . 2011. 「鶏コクシジウム感染症 (ネカトリックス) 生ワクチン」動物用ワクチン—その理論と実際—. 動物用ワクチン—バイオ医薬品研究会編. pp 256. 文永堂出版.
4. Kawahara F, Taira K, Nagai S, Onaga H, Onuma M, Nunoya T. 2008. Detection of five avian *Eimeria* species by species-specific real-time polymerase chain reaction assay. *Avian Diseases* **52** : 652–656.
5. Nakamura, T., Kawaguchi, H., Imose, J. 1990. Identification of *Eimeria brunetti* using glucose phosphate isomerase and lactate dehydrogenase. *Nippon. Juigaku. Zasshi.* **52** : 859–860.
6. Oikawa, H., Kawaguchi, H., Katagiri, K., Nakamoto, K. 1979. Incidence of chicken coccidia from broiler houses in Japan, 1973–1977. *Zentralbl. Bakteriol. [Orig. A].* **244** : 339–344.
7. Oikawa, H., Kawaguchi, H., Nakamoto, K., Tsunoda, K. 1974. Field surveys on coccidial infection in broilers in Japan — results obtained in spring and summer in 1973. *Nippon. Juigaku. Zasshi.* **36** : 321–328.
8. Clark, J.D., Billington, K., Bumstead, J. M., Oakes, R. D., Soon, P. E., Sopp, P., Tomley, F. M., Blake, D. P., 2008. A toolbox facilitating stable transfection of *Eimeria* species. *Molecular and Biochemical Parasitology* **162** : 77–86.
9. McDonald, V. and Shirley, M.W. 2009. Past and future : vaccination against *Eimeria*. *Parasitology*

- 136 : 1477-1489.
10. Shirley, M. W., Smith A. L. and Tomley F. M. 2005. The biology of avian *Eimeria* with an emphasis on their control by vaccination. *Advances in Parasitology* 60 : 285-330.
11. 川原史也 . 2011. 「鶏コクシジウム症」. *In* : 動物の感染症 第三版 明石博臣・大橋和彦・小沼操・菊池直哉・後藤義孝・高井伸二・宝達勉編 . pp 227-228. 近代出版 .
12. McDougald, L. R. and S. H. Fitz-Coy. 2008. Coccidiosis. *In* : Diseases of poultry, 12<sup>th</sup> ed. Y. M. Saif, A. M. Fadly, J. R. Glisson, L. R. McDougald, L. K. Nolan, D. E. Swayne, eds. Blackwell Publishing Ames, IA. pp 1068-1080.

## — 笹川常務理事 “紫綬褒章” 受章 —

当所の笹川千尋常務理事（東京大学名誉教授）は、平成 24 年秋の叙勲にて、紫綬褒章を受章されました。心よりお慶び申し上げます。



—— 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快いリズムに整え、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

日生研たより 昭和 30 年 9 月 1 日創刊(隔月 1 回発行)  
 (通巻 578 号) 平成 24 年 12 月 25 日印刷 平成 25 年 1 月 1 日発行(第 59 巻第 1 号)  
 発行所 一般財団法人 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(33)1036  
 発行人 林 志鋒  
 編集室 委 員/堤 信幸(委員長)、大嶋 篤、山下 龍  
 事 務/企画学術部  
 印刷所 株式会社 精興社  
 (無断転載を禁ず)