

日生研おより

2014年(平成26年)11月号 第60巻第6号(通巻589号)

挨拶・巻頭言

現場は情報の宝庫

.....井土俊郎(2)

獣医病理学研修会

第53回 No. 1074 ウシの肺

.....帯広畜産大学(3)

レビュー

ヒト化マウス研究の過去と未来

.....野地智法(4)

学会参加記

23rd International Pig Veterinary
Society Congress

場所：メキシコ・カンクン

期間：2014年6月8日～6月11日

.....竹山夏実(8)

お知らせ

学会発表演題.....(12)

編集室からのお知らせ.....(12)



現場は情報の宝庫

井土俊郎

古い話になるが、1970年の1月から34回に亘り毎日新聞に連載された「現代学問論」をまとめて1970年12月5日に勁草書房から同名の本が刊行された。これは湯川秀樹、坂田昌一、武谷三男の物理学の大御所3名が、当時の大学・学問の在り方について座談会形式で話し合ったものをまとめたものである。その中で湯川秀樹が「学問の流行は枝葉末節を追うことが多い。価値のよく解らない情報を年がら年中追いかけているのは全く無駄なことだ」と述べている。また、「丸善に行って、早く外国文献を入手し、それをいち早く紹介する、それで立派な学者になれた」という行もある。半世紀近くも前、学術雑誌のみが研究情報源であった時代に既に現在と同じ状況を憂いていた訳で、洋の東西を問わず何時の時代にも通じる皮肉として、研究者は肝に銘じておくべきであろう。今は印刷物、電子媒体など様々な情報源があるが、研究情報を求めて文献を漁る姿は昔も今も変わっていないと感じる。知識を得ること自体は自分の視野を広げる事でもあり、新たな希望へと繋がる可能性もあり楽しいことである。しかし、それが研究の進展あるいは自己の成長に資するものでなければ単なる知識に終わってしまう。肉体の活動を伴わないで得られた知識等はいずれ忘れ去られることが多い。我々が物事を考える時、枝葉末節に囚われず、目先のことに囚われなくて、大局的に捉え、真に重要な事は何かを見極めることが求められる。これは常に心得ているつもりでもその機に至るとなかなか思うとおりに行かない。しかし、自分の立ち位置を認識し、玉石混濁の膨大な情報の中から、何が重要で価値があるものか、本質を見極める鑑識眼の重要性は昔も今も変わっていない。

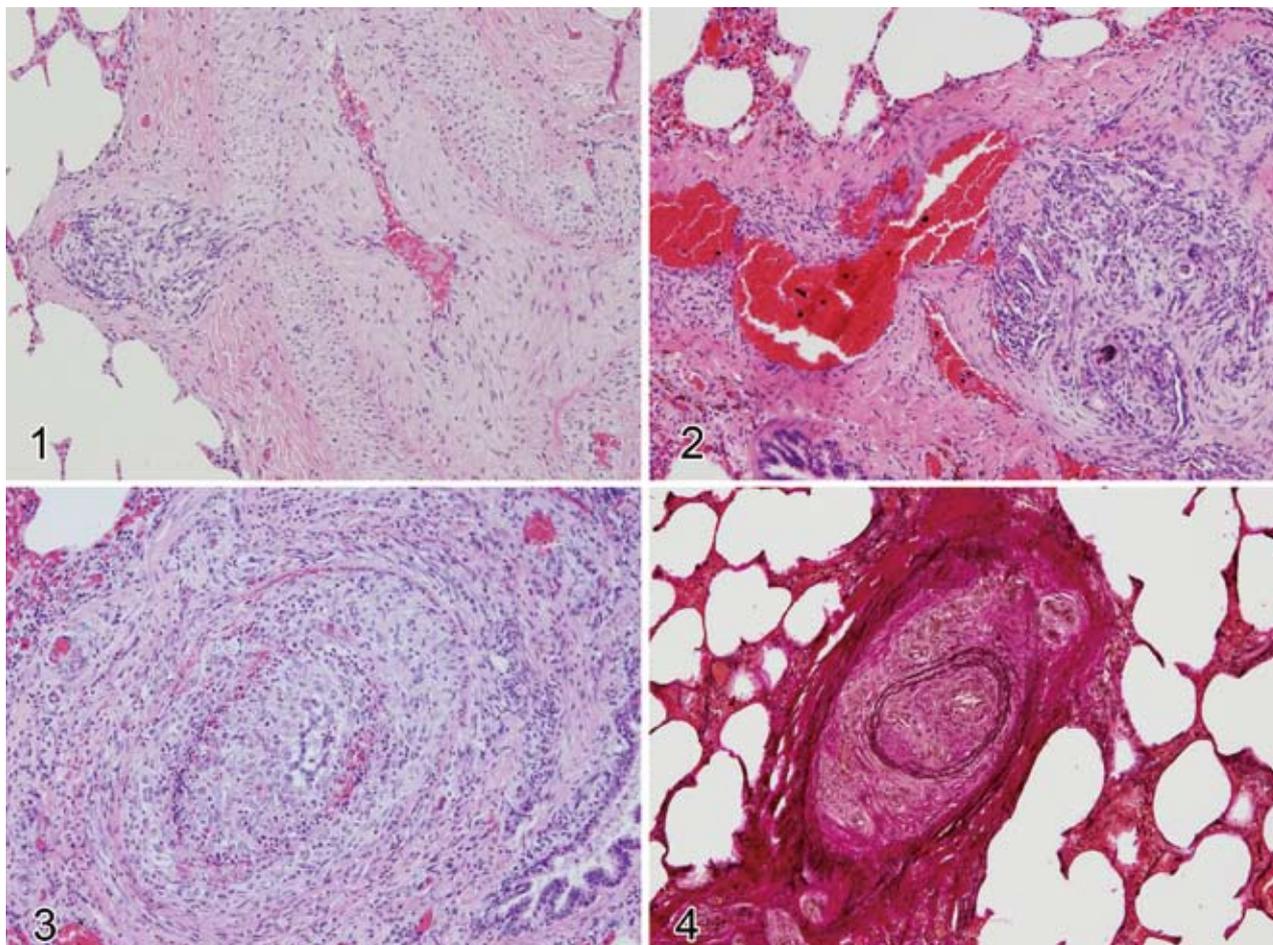
獣医学、医学などは応用科学の最たる分野の一つであり、あらゆる調査・研究には常に病気の予防・治療にどの様に結びつけるかと言う視点が無ければならない。最近では、小動物臨床における疾病治療・予防に関する研究、応用は目覚ましく進歩しているように感じられるが、産業動物における疾病対策、特に感染症に関する病態および疫学に関する研究・調査が停滞気味のように感じられる。感染症は、それを患う動物と病原体があり媒体があればいつでも発生する訳であり、それらは相互に動的な関係にある。家畜の場合、生産性の向上を目指した育種の進展に伴い家畜の生理的特性も大きく変わってきた。また、農場に入ってから出までの飼料、舎内環境、飼養技術それに疾病対策などが目覚ましく発展してきた。一方、病原体自体もそれらの環境に適応する形で生態学的特性が常に変化していると考えられる。それら要素の変化に伴って問題となる感染症の種類もその病態も複雑に変化してきた。最近では教科書的な病態を示す感染症は少なくなったことを実感しており、感染症対策も当然変わって然るべきであろう。ある感染症は予防法が確立されたから今更調査・研究の対象にはならないという考え方は短絡的である。それらは病気の現場を見なければ理解できないことで、農場には多くの解決すべき課題が潜んでいると言えよう。先般、朝日新聞紙上で岸本忠三元大阪大学総長が、臨床経験を経て研究生活に入った立場から「僕ら遠回り組には最初から研究分野に入った人にはない強みがある。それは、病気を知っているということです。単に物質だけを見つめて研究を進めると、調べることがどんどん細かくなって行って、終わり。そういう研究は少なくありません。でも、医学の研究とはそんなもんじゃない。病気にどう繋がっているのか。この視点こそが、新しい薬や治療法を生むのです」と語っていた。

「技術の日本」を標榜できた時代は過去のものになった感があるが、多くの企業等が経営の効率化を目指して行った雇用制度の転換、企画開発業務の製品製造現場からの遊離、顧客情報の外部依存などの制度改革が招いた必然の結果ではなかろうか。仕事の細分化・分業化が進み、責任の範囲が明確化された反面、相互の連携に支障を来し、全体としての組織力は低下しているように感じる。「現場」から上がってくる報告書はあくまでも間接情報に過ぎない。それは知識となるが「知識から導かれた結論より、現場での直感から導かれた結論の方が優る」この考えは今も変わっていない。

(評議員)

ウシの肺

第 53 回獣医病理学研修会 No. 1074 帯広畜産大学



動物：ウシ、ホルスタイン種、雌、2歳6ヵ月齢。

臨床事項：2010年8月から、肺炎などのために治療を受けていた。2012年2月より神經過敏や右回旋運動などの神経症状を呈し、意識低下も出現した。身体検査所見では、斜頸および斜視などに加え、心臓基部側において収縮期心雑音が聴取された。同年3月、帯広畜産大学において、病理解剖に供された。

剖検所見：肺は、全体的に赤色調を呈し、硬度はわずかに増大していた。また、両肺後葉の胸膜は軽度に肥厚していた。なお、脳では、左大脳半球全体および右前頭葉部の大脳脳回が著しく腫脹していた。剖面では、左線条体～視床部に多量の黄白色クリーム状膿汁を容れた膿瘍が存在し、同部に近接する右大脳半球は圧排されていた。心臓では、高位心室中隔に ϕ 4 cm 大の欠損孔が存在し、右心室壁および心室中隔壁は肥厚していた。また、肺動脈は高度に拡張していた。

組織所見：主に気管支近傍に存在する小～中肺動脈枝において、内膜の肥厚、中膜の肥厚、動脈炎、肥厚した内膜・中膜および外膜における微小血管の増生が認められた。また、内膜・中膜の肥厚した血管から派生するように形成された微小血管の無秩序な網目構造、いわゆる叢状病変 (Plexiform lesion) も認められた (図1、HE染色)。さらに、叢状病変の下流などにおいて、血管壁が

菲薄化し、内腔が拡張して静脈様を呈した動脈、いわゆる拡張性病変 (Dilatation lesion) も認められた (図2、HE染色)。動脈炎は散在性であり、血管壁への好中球などの炎症細胞浸潤や細胞崩壊産物が認められた (図3、HE染色)。器質化血栓の再疎通像と考えられる組織像も認められた (図4、エラスチカ・ワンギーソン染色)。

診断：心室中隔欠損牛でみられた Pulmonary plexogenic arteriopathy (肺動脈叢状血管症)

考察：本症例の肺小動脈の変化は、特徴的な病変である叢状病変 plexiform lesion が認められるなど、ヒトの肺動脈性肺高血圧における肺小動脈の病理組織像、すなわち Pulmonary plexogenic arteriopathy と類似していた。本例は、心室中隔欠損を伴っていたことから、先天性心疾患に伴う二次性の肺動脈性肺高血圧症であったと考えられる。(杉本和也・古林与志安)

参考文献：

1. Stenmark, K.R., et al. 2009. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am. J. Physiol. - Lung Cell Mol. Physiol.* **297**: L1013-1032.
2. Wagenvoort, C.A. 1994. Plexogenic arteriopathy. *Thorax.* **49**: S39-S45.

ヒト化マウス研究の過去と未来

野地 智法 (ノースカロライナ大学チャペルヒル校、現 東北大学大学院 農学研究科)

緒論

免疫不全マウスにヒトの造血幹細胞を移入することによって作製するヒト化マウスは、HIVなどのヒト特有の感染症研究や、ヒトの免疫学研究を可能にする小動物モデルとして、昨今非常に注目されている。本レビューでは、ヒト化マウスに関するこれまでの研究を紹介し、さらには今後のヒト化マウスを用いた研究の展望についても言及したい。本レビューが、家畜の免疫学研究に少しでも貢献できる内容であれば幸いである。

ヒト化マウスの歴史

マウスからヒトへの応用研究である、トランスレショナルリサーチの研究ツールの一つとしてヒト化マウスが誕生したのは、今から25年以上も前のことである。ヒト化マウスとは、ヒトの免疫系をマウスに構築させたキメラ動物のことを言う。当然のことながら、ヒトの免疫細胞を野生型のマウスに単純に移入しても、マウスの宿主免疫系によって移入した細胞は拒絶されるため、マウスの生体内に定着することは出来ない。しかしながら、マウスの免疫系が発達していない「免疫不全マウス」を、ヒト化マウス作製のためのレシピエントマウスとして用いることで、移入したヒトの免疫細胞は、マウスの宿主免疫系によって拒絶されることがなくなり、マウスの生体内で生存出来るようになる。と、たった数行で、ヒト化マウス開発の長い歴史をいとも簡単にまとめてしまうと、これまでのヒト化マウス研究に携わってきた多くの先生方のお叱りを受けてしまうであろう。なぜならば、ヒト化マウス研究の歴史は、ヒト化マウスの作製に用いるレシピエントマウス(免疫不全マウス)の改良に関する、長い歴史を抜きにして語れないからである。

1960年代に発見されたヌードマウスは、T細胞

の教育の場である胸腺を欠く免疫不全マウスであり、成熟T細胞を欠損している。ヌードマウスは細胞性免疫を発達していないことから、皮下や腹腔内に移植したヒトの腫瘍細胞株の生着を許容するため、移植細胞はヌードマウスの生体内でよく増殖する。よって、このヌードマウスの腫瘍細胞株移植モデルは、腫瘍医学研究に広く用いられているが、ヒトの正常な免疫細胞(末梢血単核球など)をヌードマウスに移入しても、それらはヌードマウスに残存する宿主の免疫系によって拒絶されてしまう。1980年代になると、重症複合免疫不全(SCID)を引き起こすマウスがC.B-17/Icr系統で発見され、腫瘍医学、免疫学、臓器移植等の分野で広く用いられるようになった。SCIDマウスは、T細胞、B細胞といったリンパ球を欠損しており、ヌードマウスでは実現できなかったヒトの末梢血単核球の生着を初めて可能にしたモデルとして、一躍有名になった。1990年代に樹立されたNOD/SCIDマウスは、SCIDマウスに1型糖尿病モデルマウスとして広く知られているNODマウスを掛け合わせた系統であり、SCIDマウスと比較して、特にNK細胞活性が低く、移入したヒトの免疫細胞の長期に渡る生着が可能になった。2000年代になると、免疫不全マウスの改良がさらに進み、NOD/SCIDマウスにIL-2R γ 鎖欠損マウスを掛け合わせたNOGマウス(実験動物中央研究所が作製)やNSGマウス(ジャクソン研究所が作製)といった系統が樹立された。IL-2R γ 鎖は、共通サイトカイン受容体 γ 鎖とも呼ばれ、IL-2のみならず、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21といった、免疫系の発達に非常に重要なサイトカインの受容体としても機能している。中でも、IL-15からのシグナル伝達は、NK細胞の分化に必須であり、IL-2R γ 鎖を欠損したNOGマウスやNSGマウスは、NK細胞を完全に欠損していることから、これらのマウスはT細胞、B細胞、NK細胞を欠損した重度免疫不全マウスとして、ヒト化マウ

ス研究のみならず、腫瘍医学研究にも広く用いられるようになった [1]。事実、NOG マウスや NSG マウスの生体内では、ヒトの免疫細胞が非常に効率よく増殖する。

ヒト化マウスの作製方法

上述した通り、ヒト化マウスとは、ヒトの免疫系をマウスの生体内に構築させたキメラ動物のことであり、ヒトの免疫細胞を、NOG マウスや NSG マウスといった免疫不全マウスに移入することで作製する。しかしながら、これらの免疫不全マウスにヒトの成熟した末梢血単核球を移入すると、宿主の免疫系を発達していない免疫不全マウスは移入細胞を拒絶することが出来ず、それどころか、移入したヒトの免疫細胞からの攻撃を受け、発熱や発疹、下痢、肝機能障害、脱毛などの症状を発症する。この反応は、移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) と呼ばれ、GVHD を発症したマウスは、最終的には死に至る。よって、ヒト化マウスを、ヒトの感染症研究やヒトの免疫学研究に応用するためには、十分量のヒトの免疫細胞が、長期に渡り GVHD を引き起こすことなくマウスの生体内に生着することが非常に重要である。そのため、ヒト化マウスを作製する際には、成熟したヒトの末梢血単核球を用いるのではなく、通常はヒトの造血幹細胞を免疫不全マウスに移入し、マウスの生体内でヒトの様々な免疫細胞に分化させる方法が用いられる。ヒトの造血幹細胞は、CD34 と呼ばれる細胞表面分子を発現しており、特に臍帯血や胎児の肝臓に多く存在している。我が国では、ヒト胎児由来の組織を

実験材料として用いることは、倫理的背景から非常に難しいため、臍帯血由来の CD34 陽性細胞を用いてヒト化マウスを作製する方法が主流である。一方で、胎児の組織を実験材料として使用することが倫理的に認められている米国などでは、胎児の肝臓由来の CD34 陽性細胞をヒト化マウス研究に用いることが多い。単離精製した CD34 陽性細胞は、新生仔の重度免疫不全マウスの肝臓内に移入することで、ヒト化マウスを作製するケースが大半である。

BLT マウス

私が所属していた米国ノースカロライナ大学では、胎児の肝臓由来の CD34 陽性細胞の免疫不全マウスへの移入に加え、同一胎児由来の胸腺および肝臓組織片を移植するモデルが、ヒト化マウス作製に用いられている。具体的には、免疫不全マウスの腎臓被膜下に、約 1 mm 角の胸腺と肝臓の組織片を、胸腺、肝臓、胸腺の並びで移植する。その後、同一ドナーの肝臓由来の CD34 陽性細胞を尾静脈より移入する (図 1 参照)。このヒト化マウスは、造血幹細胞の移入による骨髄 (Bone marrow) 移植と、肝臓 (Liver) と胸腺 (Thymus) を移植するモデルであることから、それぞれの組織の頭文字を並べて、BLT マウスと呼ばれている。移植した胸腺組織は、移植後 2-3 ヶ月の間に非常に増殖し、そこにはヒトの胸腺と同様に、T 細胞の教育が行われていることを示す CD4⁺CD8⁻ 細胞、CD4⁺CD8⁺ 細胞、CD4⁻CD8⁺ 細胞が存在している。BLT マウスはヒトの胸腺では、HLA に拘束性を有する T 細胞が分化することから、BLT マウスは、

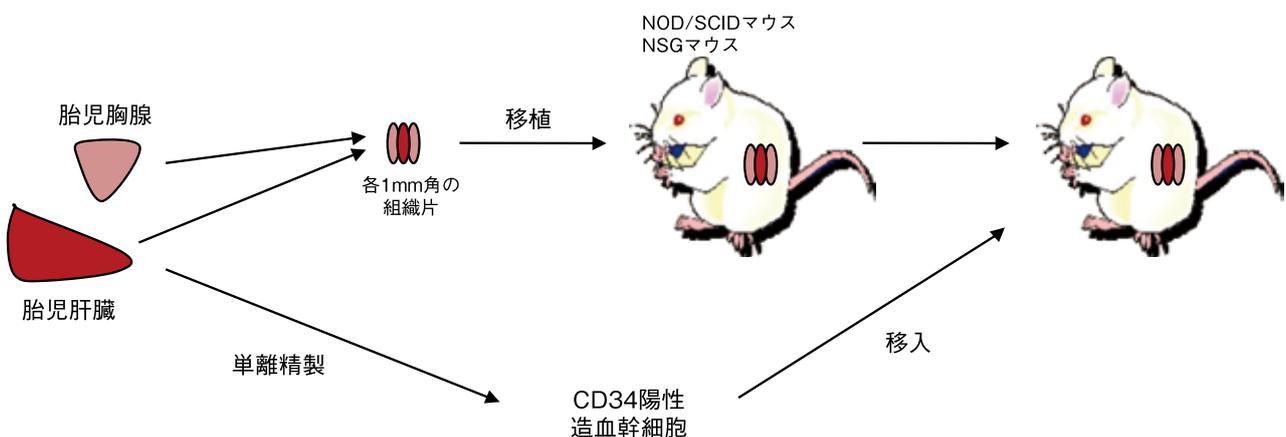


図 1 BLT マウス作製のためのフローチャート

ヒトのT細胞の機能解析を可能にする究極のヒト化マウスとして非常に注目されている [2、3]。

ヒトの腸管免疫系を正確に発達させたヒト化マウス開発の重要性

ノースカロライナ大学では、NSG マウスに加え、その一世代前のNOD/SCID マウスも用いてBLT マウスを作製している。NOD/SCID マウスとNSG マウスを用いてBLT マウスを作製した場合の大きな違いとして、NSG マウスを用いた場合は、NOD/SCID マウスを用いた場合と比較して、移入に必要な造血幹細胞の数が非常に少なく済む。よって、NSG マウスを用いた場合は、1 ドナーから数多くのBLT マウスを作製することが可能である。そのため、NOG マウスやNSG マウスといった重度免疫不全マウスが樹立されて以降は、ヒト化マウスを扱う多くの研究グループが、NOD/SCID マウスからNOG マウスやNSG マウスに切り替えてヒト化マウスを作製している。上述した通り、我々もNSG マウスを導入してBLT マウスを作製しているが、一方でNOD/SCID マウスの使用を中止しない、一つの大きな理由があった。それは、NOD/SCID マウスを用いてBLT マウスを作製した場合のヒトの腸管免疫系の発達が、NSG マウスを用いてBLT マウスを作製した場合よりも遥かに優れていることを知っていたからである [4]。ヒトがHIVに感染すると、HIVは患者の腸管組織内で非常によく増殖することが知られており、特にヒト化マウスという動物モデルを用いてHIVに関する研究を行う上で、BLT マウスの腸管組織におけるヒトの腸管免疫系の発達は、我々にとって非常に重要な要素であった。

一世代前のNOD/SCID マウスが、NSG マウスと比較してヒトの腸管免疫系の発達に優れている理由とは

上述した通り、NOD/SCID マウスとNOG マウスやNSG マウスといった重度免疫不全マウスの大きな違いは、共通サイトカイン受容体 γ 鎖とも呼ばれるIL-2R γ 鎖の有無である。IL-2R γ 鎖にシグナルを伝えるIL-15は、NK細胞の分化に必須のサイトカインであることから、NOG マウスやNSG マウスはT細胞とB細胞に加えて、NK細胞も完全に欠損していることが最大の特徴である。一方で、重度免疫不全マウスはIL-2R γ 鎖を欠損することで、

IL-2R γ 鎖にシグナルを伝えるIL-15以外の他の5つのサイトカイン (IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-21) からの刺激も完全に欠落する。腸管免疫系の発達には、IL-7からのシグナル伝達が非常に重要であるが、当然のことながら、そのようなシグナルも重度免疫不全マウスには存在していない。我々は、IL-2R γ 鎖が欠損することによる重度免疫不全マウスの腸管組織への影響を調べる目的で、NOD/SCID マウスとNSG マウスの腸管組織を詳しく比較解析し、NK細胞の有無以外に、非常に大きな違いがあることを見出した。腸管組織には、通常、クリプトパッチと呼ばれる小さな細胞集積が、腸陰窩の近傍に存在している。このクリプトパッチには、Lymphoid tissue inducer (LTi) 細胞と呼ばれる、リンパ濾胞形成に非常に重要な役割を有している細胞が存在しており、クリプトパッチに腸内フローラからの刺激が入ることで、クリプトパッチは孤立リンパ小節へと発達する。腸管でのLTi細胞の生存維持に、IL-7からの刺激は必須であり、事実、IL-2R γ 鎖を欠くNSG マウスの腸管にはLTi細胞は全く認められず、クリプトパッチは存在していない [5]。

ヒト化マウスにおける、ヒトの腸管関連リンパ組織を発達させるための原基として機能するクリプトパッチ

腸管関連リンパ組織 (Gut-associated lymphoid tissue ; GALT) とは、パイエル板や孤立リンパ小節といった、腸管組織に発達するリンパ組織のことであり、特に腸管内の異物 (抗原) に対する免疫応答を誘導する場として非常に重要な役割を有している。パイエル板は集合リンパ小節であり、複数のリンパ濾胞が集結しているのに対し、孤立リンパ小節は、単一のリンパ濾胞のみで形成されている。また、パイエル板は胎生期に形態形成が開始されるのに対し、孤立リンパ小節は出生後に発達する。BLT マウスは、通常、8-12 週齢のマウスを用いて作製するため、作製時の週齢は、パイエル板の形成時期を超えているが、孤立リンパ小節の形成には適している。パイエル板と孤立リンパ小節の形態形成は、原基と呼ばれる場所で引き起こされることが知られており、パイエル板の場合はパイエル板原基が、孤立リンパ小節の場合はクリプトパッチがその役割を担っている。クリプトパッチが存在するNOD/SCID マウスと、

クリプトパッチが存在しない NSG マウスを用いて BLT マウスを作製した場合、NOD/SCID マウスのクリプトパッチには、非常に多くのヒトの免疫細胞が集結し、その結果、そこにヒトの GALT が形成される [5]。しかしながら、クリプトパッチが存在しない NSG マウスには、ヒトの GALT 形成は全く認められない [5]。これらの結果は、ヒト化マウスの生体内にヒトの GALT が形成される際の、レシピエントマウスに存在するクリプトパッチの重要性を示しており、また一方で、免疫不全マウスの改良が進み、レシピエントマウスから IL-2R γ 鎖を欠損させたことによる障害を初めて提唱するものでもあった。

NOD/SCID マウスを用いて作製した BLT マウスの腸管組織に発達する GALT は、ヒトの GALT としての機能を有しているか？

NOD/SCID マウスに発達するヒトの GALT 内に存在する細胞種を組織学的に解析すると、ヒトの T 細胞や B 細胞、樹状細胞やマクロファージといった、ヒトの GALT に存在すべき細胞の全てが認められる。GALT の重要な役割の一つとして、粘膜組織に多く認められる免疫グロブリンである IgA を産生するための、免疫グロブリンのクラススイッチが行われることが挙げられる。免疫グロブリンのクラススイッチには、Activation-induced deaminase (AID) と呼ばれる酵素の働きが重要であるが、NOD/SCID マウスを用いて作製した BLT マウスの GALT には、ヒトの AID を産生する細胞がいくつも認められる。GALT で免疫グロブリンのクラススイッチを行った B 細胞は、通常、GALT を離れ、全身を循環した後に、腸管の絨毛粘膜固有層に遊走し、そこで IgA を高産生する形質細胞へと最終分化する。NOD/SCID マウスを用いて BLT マウスを作製した場合の絨毛粘膜固有層を眺めてみると、非常に多くの IgA 産生細胞が認められ、さらには、一定時間培養することで、それらの細胞からの IgA の分泌も確認することができる。またそれらの IgA 産生細胞は、CD20⁺ HLA-DR⁺ CD27⁺ CD38⁺ CD138⁺ といった形質細胞特有の特徴を有しており、BLT マウスの生体内で形質細胞への最終分化が完了していることを示している。一方で、NSG マウスを用いて BLT マウスを作製した際の絨毛粘膜固有層には、

非常に少数の IgA 産生細胞しか存在しない。これらの結果は、NOD/SCID マウスを用いて BLT マウスを作製することで腸管組織内に発達した GALT が、IgA 産生細胞の誕生の場として、非常に重要な役割を有していることを示している [5]。

ヒト化マウス研究は今後どのように進んでいくのか？

ヒト化マウス研究は、重度免疫不全マウスをさらに改良することで、それぞれの実験目的に合ったレシピエントマウスを選択する時代へと突入している。具体的には、特定のヒトの免疫細胞の分化に重要なサイトカインなどの重要因子で、内在性のマウス型では機能しないものを外来性のヒト型として補うための研究が進んでいる。事実、実験動物中央研究所の伊藤らは、これまでに数多くのヒトのサイトカイン遺伝子を組込んだ遺伝子改変型の NOG マウスの開発に成功している。約 10 年前に誕生した IL-2R γ 鎖を欠損させた重度免疫不全マウスの登場により、ヒト化マウス研究は大きく前進したが、しかしながら、IL-2R γ 鎖という免疫系の発達に深く関わる分子を欠損したことで、GALT の様な腸管免疫系において非常に重要な役割を有しているリンパ組織の形態形成に障害が生じていることも明らかにされた。ヒト化マウスがキメラ動物である以上、ヒト化マウスの生体内に発達する免疫系が、ヒトの免疫系と 100% 一致することは理論上不可能であるが、*in vivo* モデルとして、ヒト化マウスをヒトの感染症研究やヒトの免疫学研究に応用する以上、その有用性を誰もが認めることができるモデルにすべく、さらなる改良を続けることが重要である。

引用文献

1. Shultz, LD., Ishikawa, F., Greiner, DL. 2007 Humanized mice in translational biomedical research. *Nat. Rev. Immunol.*, **7** : 118–130.
2. Melkus, MW., Estes, JD., Padgett-Thomas, A., Gatlin, J., Denton, PW., Othieno, FA., Wege, AK., Haase, AT., Garcia, JV. 2006 Humanized mice mount specific adaptive and innate immune response to EBV and TSST-1. *Nat. Med.*, **12** : 1316–1322.

3. Sun, Z., Denton, PW., Estes, JD., Othieno, FA., Wei, BL., Wege, AK., Powell, DA., Payne, D., Haase, AT., Garcia, JV. 2007 Intrarectal transmission, systemic infection, and CD4⁺ T cell depletion in humanized mice infected with HIV-1. *J. Exp. Med.*, **204** : 705-714.
4. Denton, PW., Nochi, T., Lim, A., Krisko, JF., Martinez-Torres, F., Choudhary, SK., Wahl, A., Olesen, R., Zou, W., DiSanto, JP., Margolis, DM., Garcia, JV. 2012 IL-2 receptor γ -chain molecule is critical for intestinal T-cell reconstitution in humanized mice. *Mucosal Immunol.*, **5** : 555-566.
5. Nochi, T., Denton, PW., Wahl, A., Garcia, JV. 2013 Cryptopatches are essential for the development of human GALT. *Cell Rep.*, **3** : 1874-1884.

学会参加記

23rd International Pig Veterinary Society Congress

場所：メキシコ・カンクン

期間：2014年6月8日～6月11日

竹山夏実

雨に煙る成田の滑走路を離陸して11時間半後、飛行機は時間をさかのぼって燦々と太陽の照りつけるダラスフォートワース空港に降り立ちました。大地の彼方には街のシルエットが確認できましたが、それもまた空港の窓越に広がる雄大な北米大陸の風景の一部となり、移動の軽い疲労と時差も作用してか、なかなか現実味が伴いません。本学会、第23回世界養豚学会（IPVS）が開催されるカンクンにたどり着くにはまだ道半ば、無料WiFi接続サービスの充実したダラス空港の椅子に深々と腰を落として、学会用に準備したスライドでも確認しようと手持ちのパソコンを開いてみたものの、気づけば周囲には楽しそうに寛ぐ家族旅行客。少し残っていた緊張がふと解け、日本から遠く離れた地に自分を順応させ、多くを吸収するためにと気合いを入れて深呼吸をしたら気持ちが切り替わったようです。6時間のダラス空港での待ち時間の後、カンクン行きの飛行機へ。機上より一面に見渡せる、ポップコーンを散らしたかのようにリズミカルな雲が、白い砂とエメラルドグリーンの海が広がる世界屈指のリゾート地への訪問を浮き立たせてくれました。夕闇が迫るなか、ようやくカンクンへ到着。リゾートのベストシーズンから少し外れている時期でしたが天気は良

好で、海から上がってくる湿気が心地よく肌をあたため、遠路メキシコを訪れた臨場感を感じさせてくれました。

学会はリゾート中心部およびダウンタウンいずれからも少し離れた場所に位置する大型リゾート施設である Moon Palace Resort に併設されたコンベンションセンターで開催されました（写真1）。地図から想像していたよりもカンクンの各施設間には距離があり、また公共交通機関が発達していないためか、参加者の多くは同リゾートのホテルに滞在し、昼は学会、夕刻からはカリブ海の風を満喫するというホリデーライクな学会となりました。

前回の IPVS2012 と比較すると、参加者数は2/3の2,000名程度に留まり、また、メキシコという地理が影響してか、南米諸国からの演題および参加者が比較的多い反面、スペインを除くヨーロッパ諸国やアジアからの参加者が例年より若干少ない構成となっていたようです。演題数は口頭発表210題およびポスター発表714題が集まり、口頭演題は、3日間に分けて5部屋においてセッション別に行われました。発表には基本的に英語が使用されていましたが、口頭発表全ての会場に英語からスペイン語への同時通訳が常設されており、メキシコ国内や近隣諸



写真1 学会場となった Moon Palace Resort のコンベンションセンター (左) およびホテルエリア (右) IPVS2014 のテーマカラーである青や緑が椰子の木やカリブの海に調和している。

国から訪れる養豚家や獣医師への配慮が感じられました。加えて印象的であったのは、5会場のうちメインとなる3会場では中国語による同時通訳が行われており、中国の養豚市場規模が世界的にも重要視されていることが伺える一面でした。

疾病を軸にして発表演題の傾向をみてみますと、PCV2 関連疾病は、ワクチンの普及によりヨーロッパ、北米で防疫が進んだため、演題数は韓国 (2012) やカナダ (2010) で開催された IPVS と比較すると減少傾向が見られました。内容としては PCV2 感染症のワクチン効果、農場での浸潤度調査・診断法に関わる演題が多く、新しい方向性として、PCV2 および *M.hypopneumoniae* 混合ワクチンによる呼吸器疾病制御における質の向上が提言されてきているようです。

同じく呼吸器疾病である PRRS については、これまで清浄国であったスイスで新たに発症豚が確認されるなど、未だ注目度が落ちず、ワクチンの使用や飼養管理の改善が PRRS 発症をどの程度抑制するか、現場での実績に付随した報告等が示されていました。新たな PRRS 診断法として、綿ローブを飼育ケージ内に設置し、採取した豚の唾液に含まれる PRRSV 特異的抗体を ELISA により測定する簡易的な方法が普及し始めたせいか、農場での使用結果や、PCR によるウイルス検出率との相関性などの数値データが複数発表されていました。この手法は、動物からの採血の必要がなく、群単位で PRRS 陽性/陰性を判定できるという利点があります。その他、大手試薬メーカーによる血液サンプルからの PRRS ウイルス RNA 検出キットの開発など、疾病制御に向けた

診断技術の確立にも重点が置かれていました。呼吸器疾病では、PCV2 関連疾病、PRRS に次いで豚インフルエンザ、マイコプラズマ症、豚萎縮性鼻炎などの演題発表がありました。

本学会で着目度が最も高かった発表は、2013年4月以降、北米を皮切りにその発症件数が世界的にも急増している、ウイルス S 遺伝子が従来型と異なる新型 PED に関するものでした。本症の発生は米国に限っても2014年8月までの累計発生件数が8,000件を越えるまで流行しています (米国農務省報告より)。また、日本においても2013年末の初発例以降、818戸の農場で発生が確認されています (2014年9月14日時点での速報値)。そのためか、PCV2と同程度の口頭演題枠が PED に割り当てられました。アジアを除く各国ではワクチンの普及がないため、今回の発表内容については疫学調査、抗体価測定方法等による診断方法の確立といった領域に留まっていました。しかしながら、学会終了から1週間も経たない、6月16日にUSDAが米国で初となる PED ワクチンの条件付き承認を行ったとのニュースがありました (Harris vaccines, Inc. による販売)。2年後にアイルランドで開催される IPVS2016 までに、PED に関する研究は大きく進展すると予測されます。

大会初日の冒頭に行われた Tom Alexander's memorial symposium の中で、カナダ Saskatchewan 大学の John Harding 教授が養豚業界における大変有意義な調査報告をされていたので、その内容を一部抜粋してご紹介致します。Harding 教授は2014年3月から4月にかけて、世界各国の大学、開業、

行政、企業等に携わる養豚獣医師 300 名を対象に、アンケート調査を実施しました。以下の 3 項目を問い、集計期間に 162 名からの回答を得ました。

- 1) 現在の養豚市場において重要度が高い 3 つの疾病
- 2) 諸外国からの豚疾病の侵入を防ぐために止めなければならない 3 つのこと
- 3) 諸外国からの豚疾病の侵入を防ぐために始めなければならない 3 つのこと

回答件数は、アジア 45 件、ヨーロッパ 51 件、北米 51 件、南米 13 件でありました。質問項目 1) に対する各疾病への回答率を全体および地域別に集計したものが表 1 です。本学会でも演題数の多かった PRRS および PEDV の 2 つの疾病はいずれの地域でも上位を占めていますが、一方で、他の疾病については地域性があり、今後の研究や開発の方向性を考える為にも大変興味深い傾向が見て取れます。アフリカ豚コレラ発生国であるロシアや東欧に近いヨーロッパにおいては PEDV や PRRS を抜いて重要度が高まっていることが読み取れます。また、豚インフルエンザはアメリカ大陸、オーエスキー病はアジアに特徴的であると言った傾向も認められます。前述のとおり、PCV2 についてはワクチンによる制御の効果から、アジアおよび南米からの数件の回答以外

は、既に脅威から外れていると読み取ることもできます。北米からの回答の傾向として特徴的なのは、現在北米においてアフリカ豚コレラ、口蹄疫、豚コレラのいずれも発症例が認められていないにもかかわらず、これら 3 疾病に対する関心度が高いことです。今流行している豚疾病に注意を払うだけではなく、将来的に発生、流行する可能性の高い疾病を予測することも大切であると感じさせられました。

豚疾病の蔓延防止に対する解決策として世界の獣医師らが重要視している項目は、2) および 3) の回答から端的に判断されると Harding 教授は述べていました (表 2)。アンケート結果の報告に先駆け、Harding 教授は豚の感染症を zoonotic (人獣共通感染症: 豚以外も宿主とする) および non-zoonotic (豚のみが宿主) の 2 つに大きく分類し、それらがどのような伝播経路を持つかについて示しました。zoonotic に分類される疾病、例えばインフルエンザやサルモネラ症は野生動物の生息環境やヒトとのコンタクトによって感染が広がります。一方で non-zoonotic に分類される疾病は豚の生産システム、流通システムにより広がっていく危険性が高いと説明しました。アンケート統計を見ても、止めなければならない項目の回答上位 2 項目は、「Biosecurity」および「Trade」となっています。現在は国 (ある

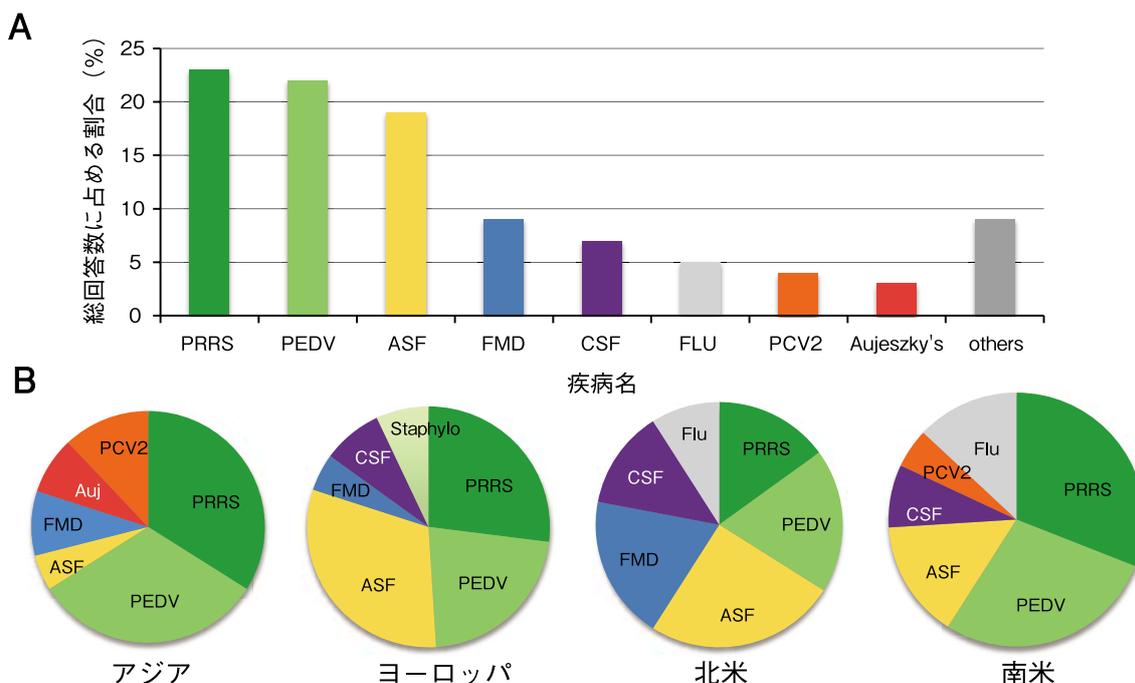


表 1 J. Harding 教授によるアンケート調査集計結果

今後注目される豚疾病について。全回答数に対して各疾病の占める割合 (A) および各地域別に分析した結果 (B)。J. Harding 教授発表内容より訳。(ASF: アフリカ豚コレラ、FMD: 口蹄疫、CSF: 豚コレラ、FLU: 豚インフルエンザ、Staphylo: Staphylococcus 等)

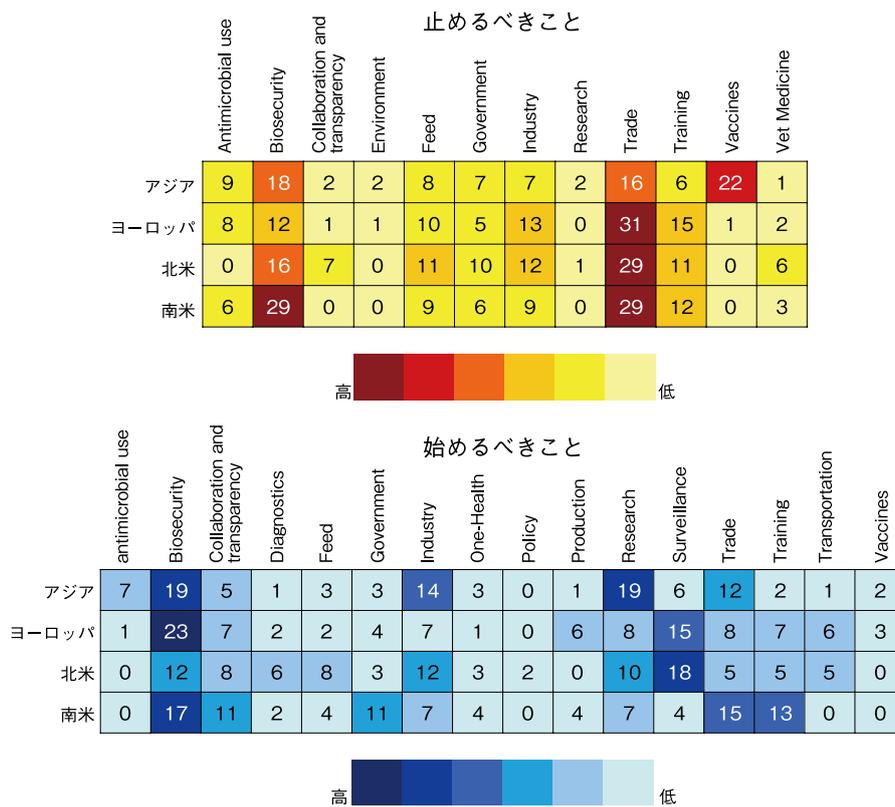


表2 J. Harding 教授によるアンケート調査集計結果

豚の疾病の蔓延を防ぐために防止しなければならない(上) および始めなければならない(下) とされる項目(回答数に占める%を表示)

いは地域)を超えての生豚、豚肉、飼料、精液等の流通量が増えており、これが豚疾病の世界同時発生を広めていると、多くの獣医師が認識していることが分かります。特に、ヨーロッパ諸国に代表されるような陸続きの輸送には移動の制限をかけることが難しく、疾病の拡散に繋がっていきます。その他にも餌への動物性タンパク質の混合法、密飼いなど養豚の方法、感染症に対する現場での知識拡充が十分でないことが、疾病の広がりに影響しているという意見が出されました。日本からの回答に由来するかは不明ですが、アジアではワクチンの使用方法に改善が必要との意見が回答の上位となっていました。このような地域別の回答も意識しておくべきでしょう。では、現状を改善するためにどのような対処法が考えられるのでしょうか。「始めるべきこと」の最上位にはやはり「Biosecurity」が置かれています。市場の活性化を導く貿易を制限することは養豚業に対してマイナス要素となります。そのため、流通の縮小を考えるのではなく、農場での生産体制を含め、世界へ生産物を届けるまでの過程を的確に「管理」していくことが最大の課題となるようです。流通管理を成功させるためには各国が独自に動くのではな

く、透明性を持たせた中で国際的に協調していくことも欠かせない点でしょう。「始めるべきこと」の項目には研究、調査という回答もありました。我々のような研究機関においても、豚疾病制御のためにできることは多くありそうです。

学会最終日11日に、「ワクチン」のセッションにおいて口頭発表の機会を頂きました。発表に先駆けて3日間、英語に慣れ親しんだおかげか比較的スムーズに発表できたように感じます。不活化抗原の経口投与による免疫誘導という分野は、まだ畜産領域では応用性の低いものではあります。しかしながら、成功している多くの研究の先駆者がそうであるように、その時点での華々しい成果に惑わされず自分の研究をコツコツと掘り下げていくことで、我々は前に進んでいくのでしょうか。英語で書かれたポスターの前に並びながら、「私はこのような研究成果を見ていても何も分かりません。しかし、豚の獣医として数十年、現場を知ってきています。あなたも1つのことでいい、専門と思えるものを持ちなさい」とおっしゃって下さった、カリブ海に似合うリゾートシャツを着た日本人獣医師の言葉が印象的でした。

