

# 日生研おより

2016年(平成28年)7月号 第62巻第4号(通巻599号)

## 挨拶・巻頭言

現場に学ぶ……………山本孝史(2)

## 獣医病理学研修会

第55回 No. 1129 ヨーロッパエコオロギ  
……………麻布大学(3)

第55回 No. 1125 セイウチの横隔膜嚢胞  
……………岩手大学(4)

## レビュー

豚流行性下痢について  
……………末吉益雄(5)

## 文献紹介・前編

Maternal antibodies: clinical significance,  
mechanism of interference with immune  
responses, and possible vaccination  
strategies

(移行抗体：臨床的意義、免疫反応との干渉の  
メカニズム、ワクチン接種戦略)  
……………布谷鉄夫(17)

お知らせ……………(20)



## 現場に学ぶ

山本孝史

明治期に獣疫調査所として出発した家畜衛生に関する我が国唯一の試験研究機関は、本年4月より、農業・食品産業技術総合研究機構・動物衛生研究部門となった。2001年、家畜衛生試験場と称された組織は、農業技術研究機構の中の動物衛生研究所として再編されたが、それからわずか10数年の間に上記機構は数度の「組織いじり」を繰り返している。不要となったいくつかの農業関係試験研究機関を延命させるための悪あがきとしか言いようがないが、そのあおりを受けざるを得ない機関はたまったものではなかろう。それはさておき、本稿では、私がたまたま知った家畜衛生に携わった先人の足跡を辿ってみたい。動物用ワクチンの開発研究上参考となる「何か」が得られるかもしれない。

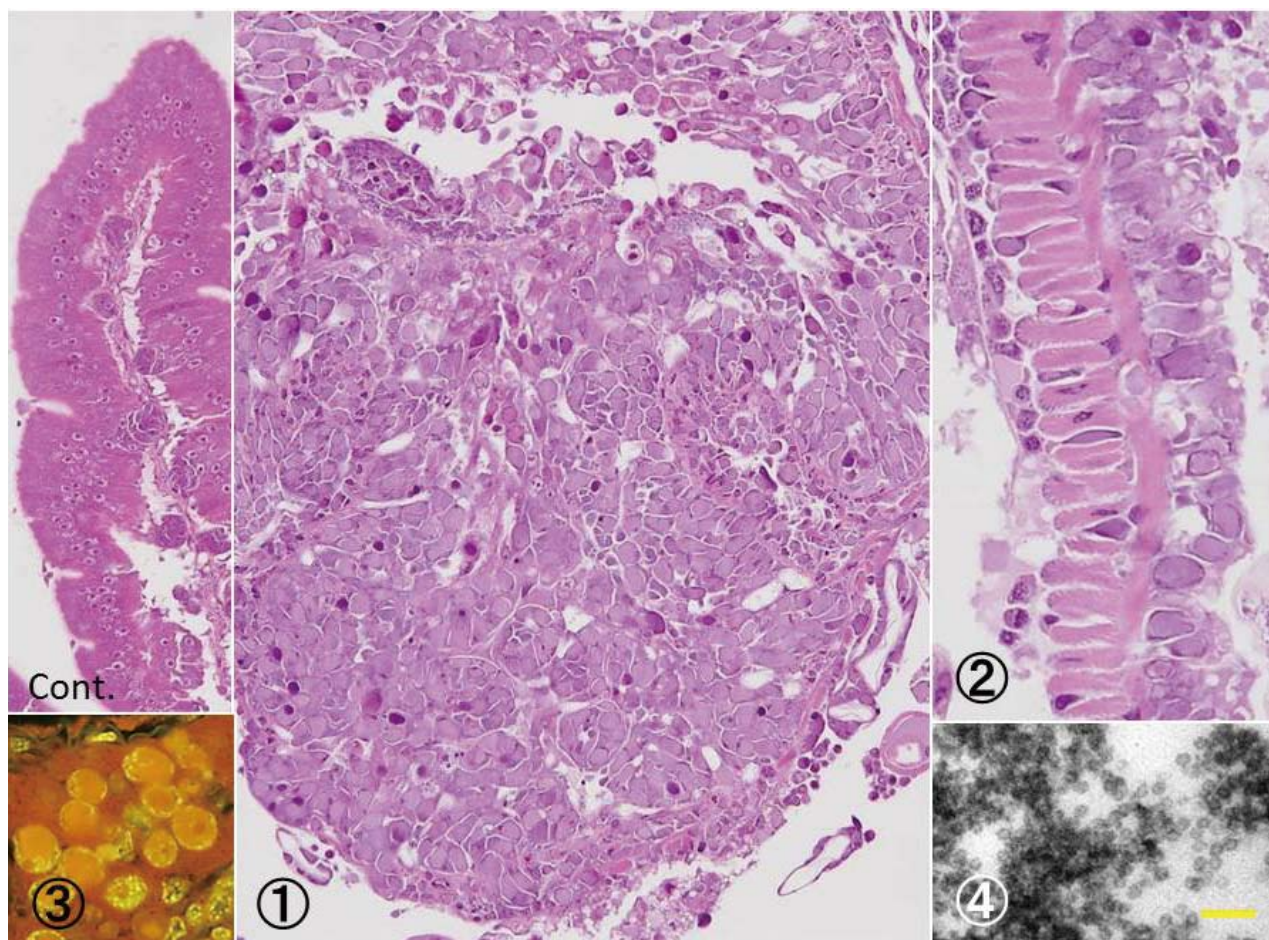
軍馬がいた戦前は馬産が畜産上大きな位置を占めていたが、大正末期から昭和初期にかけて東北および北海道の馬産地では、馬伝染性流産（馬パラチフス）が猖獗を極め、甚大な被害を与えていた。危機感を抱いた生産者たちは、地元で獣疫調査所（当時）の支所を建設してその防遏のための研究をしてもらう他ないと考えるに到った。そこで地元の有力者が顔を揃えた建設委員会が組織され、土地、建物等一切合財を準備して精力的な誘致運動がなされた結果、昭和5年1月に獣疫調査所七戸支所（現：青森県上北郡七戸町）が設置された。前年10月に、ニューヨーク株式市場の崩壊を契機として勃発した米国の金融恐慌が、世界恐慌へと発展した時代である。わが国は第1次世界大戦後の不況とあいまって二重の打撃となった。なかでも東北の農業・農村は冷害も重なって、その惨状は、中央公論誌（昭和7年2月）に「飢餓地帯を歩く」というルポルタージュ記事が掲載されたほどである。このような劣悪な環境のなかで、支所に派遣された所長以下8名は、創立の年である昭和5年、早くも馬パラチフス予防液を試作し、翌年には免疫血清を作製して無償配布し始めた。その結果、当時流産の60%を占めていた東北地方および北海道の伝染性流産は数年を経ずして2%足らずに減少した。一方このような製造業務とは別に、研究活動も同時に開始し、創立の翌年には、1)色素類ノ馬流産菌ニ及ボス影響、2)伝染性流産馬ニ於ケル凝集反応ノ診断的価値、および3)馬ノ流産胎児剖検、の3篇が発表されている。1)は、馬流産菌23株を用い、27種類の色素が該菌株の発育性状に及ぼす影響を検して類似菌の発育性状と比較することにより選択培地の開発を試みたものであり、2)は、流行地域における馬数百頭より定期的に得た血清について凝集反応を実施して抗体の発現と消長をみて、本反応の診断的価値および応用結果について述べている。また3)は、昭和5年中に採取した馬の伝染性および非伝染性流産胎児の剖検結果についての報告である。このように開所と同時に、一方では馬パラチフス予防液や免疫血清を製造しながら、他方では極めて精力的に研究に取り組んでいたことに脱帽せざるを得ない。

獣疫調査所七戸支所の先人たちは、常に馬伝染性流産発生の現場に身をおき、病気ゆえに苦しむ生産者に接しながら、本病をなくすにはどうすればいいのか、自分の果たすべき役割は何かということを日々考えることが、彼らの行動の原点になっていたことは、想像に難くない。学問が極めて専門化した現在、研究者が現場に出るという機会は少ないかもしれない。しかし、こと動物用ワクチンの開発研究分野では、現場を自分の目で見て体感したものは、必ず研究に反映され、生かされるのではなかろうか。近代農学の始祖といわれる横井時敬の「稲のことは稲にきけ、農業のことは農民にきけ」という言葉は、われわれにも通じるものがあると思うが、いかがであろうか。

（研究アドバイザー）

## ヨーロッパエコオロギ

第 55 回獣医病理学研修会標本 No. 1129 麻布大学



**動物：**ヨーロッパエコオロギ(*Acheta domestica*)、幼虫。  
**臨床事項：**長年にわたり商業用昆虫を繁殖販売している施設で、2012年8月頃より幼体の死亡率が急上昇した。臨床症状として、活力、逃避行動や運動性の低下や仰臥からの起き上がりができないなどの行動異常が観察され、最終的には、麻痺したように動かなくなり、死亡した。羽化前の幼体の死亡率は95%に達した。発症しなかったコオロギは成熟し、繁殖、産卵したが、その幼虫も同様の症状で死亡した。

**肉眼所見：**発育の遅延を含めて、肉眼的な変化を見出すことはできなかった。

**組織所見：**病変は全身至る所で観察され、特に消化管で高度であった。特徴的な病変は、両染色～好酸性の核内充満型封入体形成を伴った細胞核の大型化で、高度な部分では、細胞質はほとんどなく、不定形を呈する細胞の充実性増殖により、本来の組織構造が消失していた(図1、中腸)。ときに、Cowdry A タイプの封入体も観察された(図2、食道)。これらの封入体は脂肪細胞、食道、砂嚢の上皮細胞、平滑筋細胞、マルピーギ管、唾液腺および神経組織にも認められ、種々の程度の細胞変性や壊死を伴っていた。これらの封入体はフォイルゲン反応で紅色に強く染まり、アクリジンオレンジ染色では、黄緑

色(2本鎖DNA)やオレンジから赤(1本鎖DNA)の蛍光を発していた(図3)。電顕検索では、凝集性の高い封入体に一致して約20nmのバルボウイルス様粒子がみられた(図4、bar:100nm)。また、遺伝子検査とウイルス分離によって *Acheta domestica densovirus* が同定された。

**診断：***Acheta domestica densovirus* (AdDNV) によるデンソウイルス病(濃核病)

**考察：**無脊椎動物に感染するバルボウイルスをデンソウイルスといい、感染細胞の核が肥大して、濃く染色されることからデンソウイルスと命名され、和名では濃核病と称せられる。本ウイルスは一般に宿主特異性が高く、AdDNVはヨーロッパエコオロギにのみ致死的で、感染性が非常に高く、しばしば大流行し、欧米の餌用コオロギ産業に莫大な被害を及ぼした。全身諸臓器に特徴的な病変を形成するため、病理学的診断は容易であるが、臨床症状のみではRNAウイルスによるコオロギ麻痺病との鑑別困難である。(宇根有美)

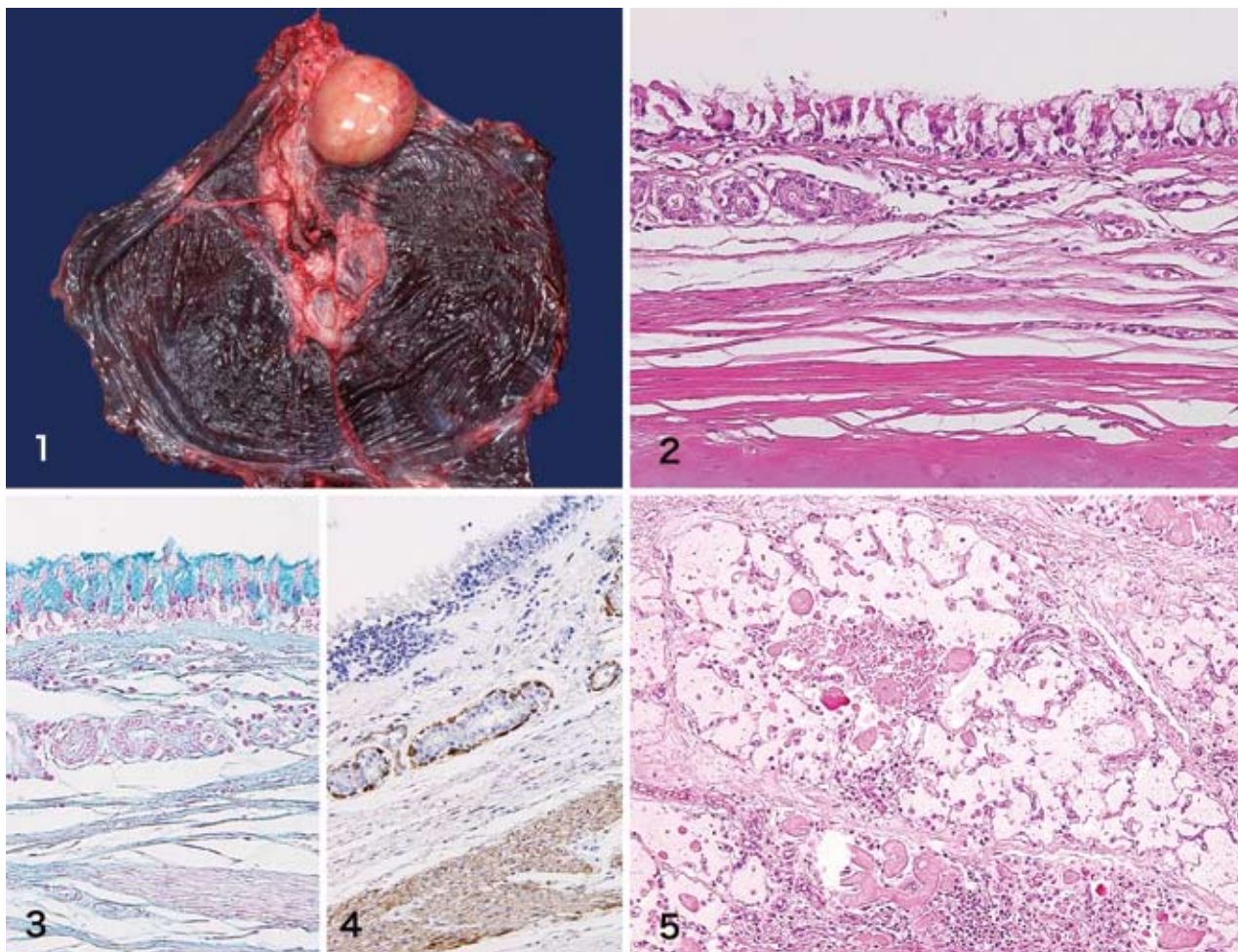
※図cont. 正常中腸、図1と同一倍率

**参考文献：**

Szelei, J., et al. 2011. *J. Invertebr. Pathol.* 106 : 394-399.

## セイウチの横隔膜嚢胞

第 55 回獣医病理学研修会標本 No. 1125 岩手大学



**動物：**セイウチ (*Odobenus rosmarus*)、雌、推定 11 歳。  
**臨床事項：**2014 年 1 月食欲不振のため健胃剤が投与された。同年 3 月 3 日動作緩慢となり、翌日摂餌後プール内で嘔吐した。翌 3 月 5 日朝死体で発見された。  
**肉眼所見：**横隔膜腹腔面筋部背側に腹大動脈に隣接して単房性の嚢胞が 1 個認められた (図 1)。内容は白色粘稠で、嚢胞と他臓器との連絡は見られなかった。  
**組織所見：**嚢胞は多列線毛円柱上皮により内張りされ (図 2)、嚢胞壁には気管支腺や  $\alpha$ -SMA 陽性の平滑筋 (図 4)、軟骨、気管支・肺胞様構造が認められた。内張り上皮層にはアルシアンブルー染色陽性の杯細胞が混在していた (図 3)。気管支や肺胞様構造の内腔には PAS 陽性の好酸性粘液やリゾチーム陽性の泡沫状マクロファージが滲出し、ときおりリンパ球の浸潤も見られた (図 5)。嚢胞壁には弾性型動脈や筋型動脈、静脈が存在した。  
**診断：**セイウチの横隔膜にみられた肺葉外肺分画症  
 Extralobar pulmonary sequestration in the diaphragm of a walrus

**考察：**肺葉外肺分画症は、胎生期の肺の発生異常と考えられている。本症と類似した組織像を示す病変として気管支性嚢胞 bronchogenic cyst があげられる。気管支性嚢胞も肺葉外肺分画症と同様に、肺の発生異常によるとされているが、本症では肺胞様構造が見られたことや肺との連絡がなく体循環系からの血液供給が示唆されたことから上記の診断とした。動物の肺葉外肺分画症の発生報告はこれまでのところ犬の 1 例のみである。ヒトの本症ではその多くが胸郭内に発生する。本例は動物種、発生部位の点で興味深い症例と思われる。

(渡部大容・落合謙爾)

### 参考文献：

1. Kheirandish, R., Azizi, S., Alidadi, S. 2012. A case report of extralobar pulmonary sequestration in a dog. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2 : 333-335.
2. Govaerts, K., Van Eyken, P., Verswijvel, G., Van der Speeten, K. 2012. A bronchogenic cyst, presenting as a retroperitoneal cystic mass. *Rare Tumors* 4 : e13.

## 豚流行性下痢について

末吉 益雄 (宮崎大学産業動物防疫リサーチセンター防疫戦略部門)

### はじめに

豚流行性下痢(Porcine Epidemic Diarrhea : PED)は国内において、1980年代にその存在が疑われていたが、当時は、伝染性胃腸炎(Transmissible Gastroenteritis : TGE)様疾病とされていた。その後、PEDと明らかになり、散発的に発生していた。1994年および1996年の哺乳豚の高致死率がみられたPEDアウトブレイクを機に、PEDは家畜伝染病予防法の届出伝染病に指定され、また、PED生ワクチンが緊急承認された。PEDは国内において散発するも、点(1発生農場)から面(複数農場への感染拡大)への移行はなく、ほぼ沈静化していた。

しかし、2013年10月1日に従来型PEDとは異なる新型PEDが確定診断された後、全国各地で発生し、計39都道府県、1,140件、1,649,214頭発症、507,987頭死亡(2016年3月27日現在)が確認された。現在、なお、養豚主要生産地では続発がみられており、養豚場ではバイオセキュリティ等厳戒態勢が継続されている。

その新型PEDは、2010年代にはすでに中国などアジア諸国において流行しており、2013年から2014年にかけて米国、カナダ、メキシコ、韓国、台湾、ウクライナおよびイタリアなどに拡大し、日本にも侵入し、世界的なパンデミックとなった。米国では約700万頭の子豚が死亡したとされている。

農林水産省では、PED疫学調査委員会およびPED防疫マニュアル策定検討会が立ち上げられ、疫学調査結果および防疫マニュアルが2014年10月に公開された[33, 34]。

### 1) PED ウイルスの特徴

PEDの原因はコロナウイルス科アルファコロナウイルス属のPEDウイルス(図1)である。PEDウイルス形態は多形性で、表面に長さ18~23nmのスパイクを保有しており、ウイルス粒子の直径は95~190nm(平均130nm)である。PEDウイルスは4℃、pH5~9で安定であり、60℃、30分間で不活化されるが、TGEウイルスとは異なり52℃ではかなり安定である。PEDウイルスはエーテル、クロロホルムで不活化される。PEDウイルスの血清型は単一である。TGEウイルスあるいは豚血球

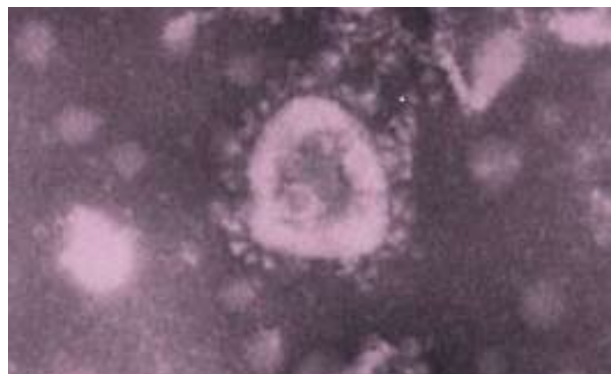


図1 PED発症子豚下痢便中のウイルス粒子。スパイクを保有したコロナウイルス様粒子が観察される。透過型電子顕微鏡写真(ネガティブ染色)。

凝集性脳脊髄炎ウイルスの豚由来のコロナウイルスとは蛍光抗体法(FA法)あるいは中和試験などでの交差反応はない。

PEDウイルスの分離・培養はアフリカミドリザルの腎細胞(Vero細胞)を用いる。国内では、1992年にPEDウイルスの分離・培養に成功した[17]。1994年の国内分離株(NK94P6株、図2)はベルギーで最初に分離されたPEDウイルスCV777株[41]と抗原的に同一性状であることが確認された[57]。

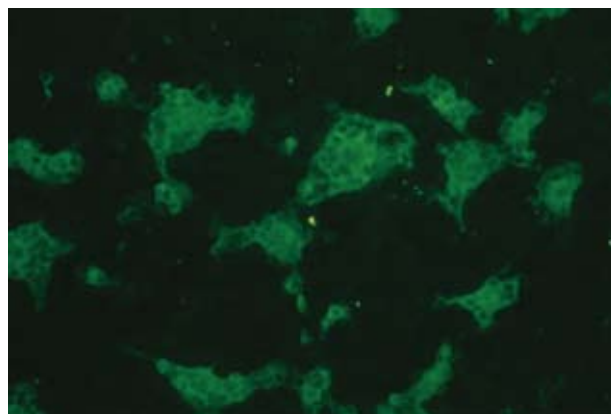


図2 PEDウイルス(NK94P6株)感染Vero細胞。感染したVero細胞が蛍光(FITC)発色する。蛍光抗体法。一次抗体：抗ウサギPEDウイルス血清。

### 2) PED 発生疫学と PED ウイルスの遺伝子学的情報

1980年代はベルギーで分離されたCV777株近縁のPEDウイルス株(G1)グループが、ヨーロッパやアジアでも流行・蔓延した。1990年代は遺伝的

に異なるグループ株が出現し、それらの株が韓国や日本でアウトブレイクし、多数の子豚が死に至った。2010年に入ると、G2bグループ（高病原性、北米型とも称される）株が中国で発見された。それまで、PED 清浄国であった米国で、最初に発見された PED ウイルス株はこの G2b グループで、中国で発見された CH/ZMDY-11 株など遺伝的に近縁であった [59]。その PED ウイルスは飼料輸入用の「bulk containers (“feed totes)”」が汚染され、米国内に侵入した可能性がある [20, 43]。その後、S-INDELs 株（G2b グループに近縁だが、S 遺伝子の S1 領域において 2 箇所の欠損と 1 箇所の挿入をもつ）が米国で発見された [21, 60]。それは、2000 年代に中国で発見されていた。

日本においては、2013 年 10 月以降、沖縄県、茨城県で G2b グループが検出された。一方、2014 年 1 月以降には沖縄県、岡山県、高知県、佐賀県、大分県や宮城県などで S-INDELs 株も検出された [54, 58]。S-INDELs 株の病原性については、今後の研究が待たれるが、G2b グループの中では、子豚の致死率が低い傾向にある。G2b グループは、米国および日本以外にもカナダ、メキシコ、ドミニカ共和国、ペルー、ウクライナ、韓国および台湾などで検出された。一方、S-INDELs 近縁株はドイツ、ベルギーおよびフランスなどで検出されている [36]。

また、鳥取県において S1 領域で計 194 アミノ酸 (582 塩基相当) が欠損している PED ウイルス株 (Tottori2/JPN/2014) が検出された [30]。当該株の S1 領域以外の遺伝子配列の解析では、2013-2014 年の流行株 G2b グループと遺伝的に近縁であった [28]。また、この Tottori2/JPN/2014 株の S1 領域における欠損部位は TGE ウイルスと豚呼吸器コロナウイルス (PRCV) の遺伝的關係と類似していた [55]。当該株の検出された農場では、母豚 500 頭の繁殖農場で約 120 頭の子豚が発症したが、子豚の死亡は認められなかった。当該株の呼吸器親和性あるいは病原性等について今後の研究が待たれる。

以上の遺伝子学的解析は各国で進行中であり、今後、さらに明らかになるであろう。

### 3) 臨床症状と発生形態

PED では、全日齢の豚で嘔吐・下痢などがみられる。分娩舎の母豚の場合、嘔吐・下痢に加えて食欲減退、発熱、泌乳量の減少・停止もしばしば認められる。哺乳豚、とくに 10 日齢以内の新生子豚が感染すると、しばしば黄色水様性下痢を呈し、重篤化し、死亡する (図 3)。母豚に泌乳減少・停止 (図 4) がみられた場合、同腹子豚の致死率は 100% に及ぶ

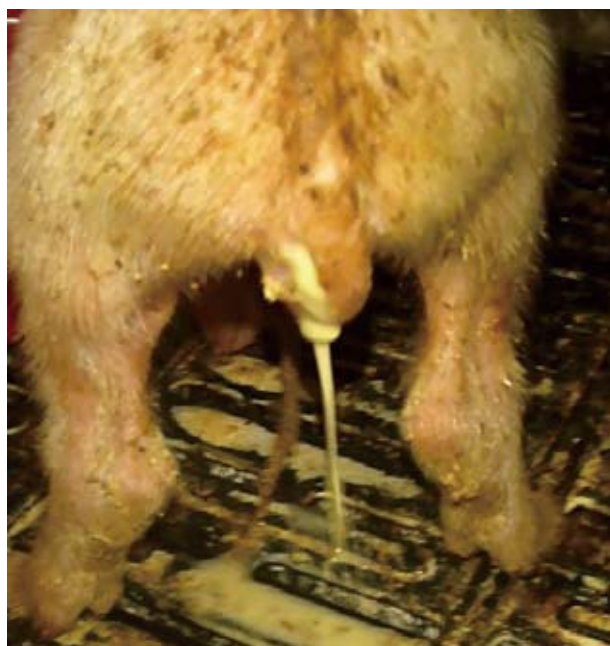


図 3 PED 発症哺乳豚。黄白色水様性下痢便を排泄し、分娩舎のスノコ床や床下が PED ウイルスで汚染する。



図 4 PED 発症母豚の乳房。授乳中の母豚の乳房に張りが全く観られず、哺乳欲のある子豚は前方に集中する。子豚は削瘦し、下痢発症で体表が汚れている。

場合がある。また、出生子豚が殆ど死亡した母豚については、その後の受胎率低下など繁殖障害がみられる場合もある。下痢便にはしばしば未消化凝固物が含まれる。育成豚、肥育豚あるいは種雄豚も発症するが 4 日～1 週間程度で快復し、死亡することはほとんどない。

2013 年以降の PED 流行では、飼養母豚 1 頭当たりの死亡子豚数は平均 1.27 ～ 1.57 頭に達した。沈静化までの日数は 45 ～ 52 日間であったが、一部では 2 年間も沈静化していない農場も存在する。

### 4) 病理学的特徴

#### (1) PED ウイルスの体内動態

PED ウイルスの体内分布について、FA 法あるい

はストレプトアビジン・ビオチン (SAB) 法など免疫組織化学的染色法で PED ウイルス抗原を確認するとほぼ腸管粘膜に限局している (図 5)。PED ウイルスは小腸粘膜に広く侵襲しているが、空腸遠位部で最も検出され、ついで回腸、空腸中部、空腸近位部が多い。また、TGE ウイルスとは異なり、PED ウイルスは盲腸および結腸の大腸粘膜でも検出される。PED ウイルス抗原陽性細胞と陰性細胞の境界は明瞭である。PED ウイルス抗原は、一部、腸陰窩上皮、粘膜固有層およびパイエル板にも認められる。透過型電子顕微鏡では、感染腸管粘膜上皮細胞内に直径 70 ~ 140 nm のウイルス粒子が認められる。また、微絨毛の配列が不規則で、細胞質の糸粒体および小胞体の腫脹の認められた変性細胞の微絨毛間あるいは細胞質空胞内には約 20 nm のスパイクを表面に持つ直径 100 ~ 140 nm の円型、楕円形あるいはソラマメ状を呈するコロナウイルス様粒子が観察される。PED ウイルス抗原および粒子は細胞質に限局し、細胞核内には認められない。

TGE ウイルスは呼吸器親和性が報告されているが、PED ウイルスの呼吸器親和性はないとされていた。しかし、PED ウイルスが小腸だけでなく、肺胞マクロファージ内から検出され、さらに豚の肺胞マクロファージで複製することが可能だったと報告された [38]。これはワクチン開発あるいはその接種経路の研究に寄与すると考えられる。

また、米国の 2013 年に分離された PED ウイルス株の感染豚において、その血清中に PED ウイルス遺伝子が PCR で検出されている [12]。これは後述の血漿タンパクの飼料汚染と深く関係している。

## (2) 病理発生

PED 感染子豚の肉眼病変は胃腸管に限局している。胃にはしばしばミルク凝固物が滞留し、小腸の腸壁は菲薄化している (図 6)。重症の場合、未消化

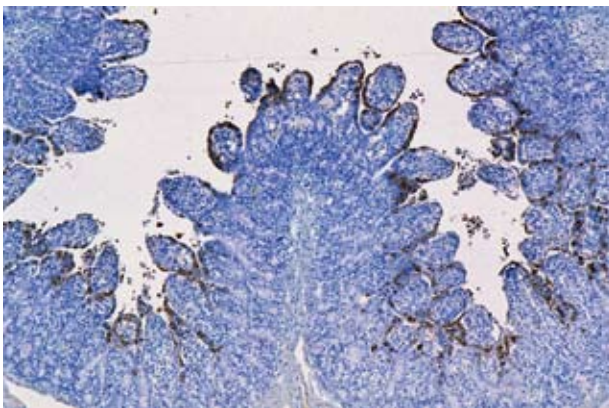


図 5 PED ウイルス感染空腸の粘膜。萎縮した絨毛を被っている粘膜上皮細胞に PED ウイルス抗原 (褐色部) が検出される。免疫組織化学的染色 (SAB 法)。

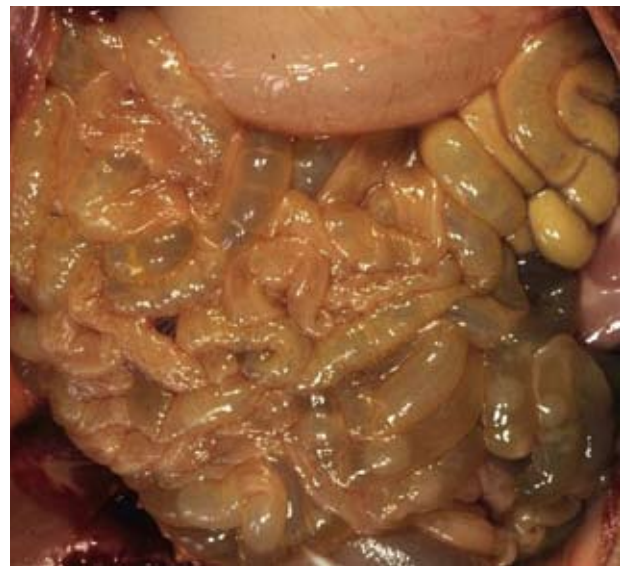


図 6 PED 発症哺乳豚の腸管。小腸壁が菲薄化し、小腸内容物が漿膜側から透けてみえる。

凝集塊を含んだ内容物が腸管外部から透けてみえる。

組織病変の特徴は小腸絨毛の萎縮である。絨毛長と陰窩長の比率は 3 : 1 ~ 1 : 1 (正常時 7 : 1 ~ 4 : 1) と小さくなる。萎縮した絨毛の粘膜上皮細胞は、立方化、扁平化あるいは空胞化が認められ、一部、変性・壊死に陥る。粘膜固有層には軽度のリンパ球の浸潤が認められ、一部、うっ血および水腫も認められる。それらの病変は、空腸および回腸において最も著明である。盲腸および結腸においても、管腔表面の粘膜上皮細胞の空胞化が認められる。PED ウイルスの主な標的である粘膜上皮細胞は、栄養・水分などを吸収する細胞である。その細胞が機能不全となり、また、絨毛および微絨毛が萎縮あるいは破壊されるため、管腔表面の面積は著しく小さくなり、摂取した栄養・水分などが体内に吸収されにくくなり、その大部分が体外へ未消化の水様性下痢として、排出され、栄養不良・脱水症状が現れる。

一方で、腸陰窩の幹細胞は無傷のまま、分裂・増殖するので、陰窩は伸長し、その個体の防衛機能が勝れば、腸絨毛が再生し、症状は快復する。哺乳子豚はこの腸粘膜細胞の再生機能が弱いに加え、母豚の泌乳減少・停止のために致死率が高くなると考えられる。

## (3) 日齢感受性と病原性

我々の 1995 年分離した PED ウイルス (NK94P6 株) 株の 1 ~ 7 日齢の豚の実験感染では、接種 24 時間後から水様性下痢が認められ、その腸管粘膜には PED ウイルス抗原が検出された [44]。絨毛長と陰窩長の比率が 0.2 : 1 と逆転する個体もあった。また、2 ~ 3 カ月齢の離乳豚の実験感染では、PED ウイルス抗原が 10 頭中 1 頭の腸管粘膜に検出され

たものの、接種後4週間、臨床症状は認められず、剖検においても肉眼病変は認められなかった。

一方、2014年の国内流行株の4ヶ月齢豚の感染実験では発症が認められ、5日齢子豚と同程度のウイルス排泄量が認められた [62]。

今後、遺伝子学的に異なる PED ウイルス G1 グループ株、G2 グループ株 (G2b、S-INDELs、Tot-tori2/JPN/2014 株) あるいは類症鑑別で重要な豚デルタコロナウイルス (SDC) についても、その病原性を確認する必要がある。

## 5) 発生状況

### (1) 日本

週及的調査において、愛知県の1973年の導入種豚3頭で抗体陽性が確認され [14]、また、1980年代には宮城県内の下痢発症豚の腸管粘膜に PED ウイルス特異抗原が認められた。このことから、ヨーロッパと同時期の1970年～1980年代には、PED ウイルスが国内に浸潤していたと示唆された。国内流行としては、1980年代、TGE 様疾病として、北海道、岩手県、宮城県、千葉県、徳島県、香川県および鹿児島県で報告された。北海道では、15戸の豚3,532頭で発症 (下痢) が認められ、子豚の死亡事例も報告された。岩手県では、5戸の豚4,593頭中2,756頭 (60%) に下痢がみられ、うち哺乳豚が179頭死亡した。また、2,500頭の飼養農場では、約1週間の短期間内にはほぼ全頭が発症し、子豚400頭中80頭 (20%) が死亡した。千葉県では、1戸の豚203頭中202頭 (99.5%) が発症し、哺乳豚76頭中1腹10頭 (13.2%) が死亡した。

1993年、北海道で、5,152頭を飼養する一貫経営農場で、全ステージで2,075頭 (40.3%) に下痢がみられ、うち発症哺乳豚702頭中158頭 (22.5%)、発症育成豚298頭中12頭 (4%) が死亡した。

1994年、三重県で545頭の哺乳豚が死亡し、鹿児島県では数千頭以上の哺乳豚が死亡した [49, 51]。発生農場は殆どが一貫経営で、母豚数十～数千頭規模で、発生期間は2～10ヶ月間であった。発症は2～10日齢の哺乳豚と母豚にみられ、主症状は下痢、脱水であった。死亡したのは哺乳豚のみで、その致死率は30～65%であった。母豚では泌乳減少・停止が主症状で、食欲不振、発熱、嘔吐が散見された。嘔吐は哺乳豚でも散見された。

1996年、北海道、岩手県、宮城県、秋田県、福島県、三重県、熊本県、宮崎県および鹿児島県の9道県102戸で発生し、発症頭数は約8万頭、死亡頭数は約4万頭に及んだ [51]。鹿児島県の事例では、嘔吐および下痢が哺乳豚と母豚でしばしば認められ、下

痢症状は肥育豚あるいは種雄豚でも散見された。死亡は哺乳豚のみであった。母豚の泌乳減少・停止はしばしば認められた。肥育豚では嘔吐も散見された。

2013年9月2日～16日に沖縄県の1戸で哺乳豚55頭に症状が発見され、10月1日に PED の発生が確認された [37]。同年11月、茨城県において、2件発生した [37]。その後、2013年9月2日から2014年8月31日の約1年間で、38道県817件、1,289,476頭発症、419,862死亡、翌1年間 (2014年9月1日から2015年9月6日) で、28都道県233件301,663頭発症、75,177死亡、その後、3年目 (2015年9月7日から2016年3月27日現在) で、14道県90件58,075頭発症、12,948死亡し、計39都道県、1,140件、1,649,214頭発症、507,987頭死亡し、その拡大は未曾有のアウトブレイクとなった (図7)。1年目の流行・拡大期は、12月から1月の南九州のアウトブレイク期、2月の沈静期、3月中旬からの国内全土のアウトブレイク期に大きく分けられた。また、GP農場、公的牧場や試験場など、コマーシャル養豚場より人的、予算的にもバイオセキュリティ体制が強化されていた農場でも発生し、さらに、農場内初発が餌付け時の子豚であった事例が報告され、注視された。

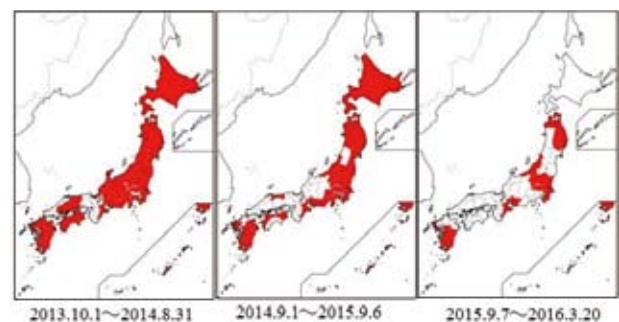


図7 PED 発生の国内分布推移。2013年9月2日から2014年8月31日で、38道県の817件、2014年9月1日から2015年9月6日で28都道県233件、2015年9月7日から2016年3月27日で14道県90件発生している。赤色箇所が PED 発生。

### (2) アジア諸国

#### ①中国

1973年に PED の発生が確認され、1984年に PED ウイルスの検出がされている。2010年以降には、新型の PED ウイルス株の大規模な流行があり、100万頭以上の子豚 (主に7日齢以下) が死亡した [2, 3, 24, 26, 53]。現在、PED ワクチン開発も試みられているが、発生形態として、PED ウイルスと他の病原因子との複合感染もあり、コントロールに向けた大きな障害となっている [52]。



## ② 韓国

1987年にPEDの発生が確認され、流行は1990年代から現在まで続発している [6, 18, 22]。その特徴は日本と同様である。

## ③ 台湾

1980年代に確認されていた。また、2014年1月以降、米国株と近縁のPEDウイルス株が発生している [23]。

## ④ その他

ベトナム、タイおよびフィリピンでPEDの流行が確認されている [4, 9, 15, 16, 40]。

## (3) 北米および中南米

## ① 米国

1980年代、PEDウイルス抗体検査では陰性、即ち、PEDフリー国であった。しかし、2013年4月に、米国で初めてPEDが発生し、35州、6,421戸以上（2013年4月～2014年4月27日）に及んだ。2014年6月5日から本病の発生に関する法的な報告義務が課せられた。その後、28州、1,571戸（2014年6月～2015年10月7日）が発生した [31, 32]。計700万頭以上の豚が処分され、全飼養豚の7～8%あるいは10%以上の損失があった [12, 19, 20, 48]。その流行・拡大は、家畜集合施設や出荷場所に立ち入った豚運搬車両を介した汚染が指摘されている [27]。米国で、最初に発見されたPEDウイルス株はG2bグループで、中国で発見されたCH/ZMDY-11株など遺伝的に近縁であった [59]。そのPEDウイルスは飼料輸入用の「bulk containers (feed totes)」が汚染され、米国内に侵入した可能性がある [20, 43]。

## ② カナダ

1980年代に、コロナウイルス様粒子が豚の下痢症に関連して検出されていたが、PEDとしては、2014年1月22日に初発があり4州、106件（2014年1月22日～2015年10月9日）の発生が報告されている [39]。また、2014年2月に子豚用の飼料原料として使用された米国産の豚血漿タンパクから感染能を有するPEDウイルスが検出された（カナダ食品検査庁）。しかし、豚血漿タンパクを含むペレット飼料は感染能を有していなかった [32]。

## ③ 中南米

メキシコ、ペルーおよびプエルトリコ自治連邦区で、PEDの発生が確認されている。メキシコで検出された株は2013年米国株と高い類似性があった [32]。

## (4) ヨーロッパ諸国

PEDは1971年にTGEに類似したCLV (Coronavirus-like virus) を原因とする下痢症として英国で

初めて発見された [61]。1978年には、ベルギーにおいてPEDがPEDウイルス (CV777株) に起因することが明らかとなった。1982年にはドイツ、フランス、オランダ、ブルガリア、スイスおよびイギリスでその抗体が検出され [41]。1990年代現在まで、ヨーロッパでは、PEDの発生は離乳後下痢症として散発しているものの、母豚および子豚が急性下痢を呈し、哺乳子豚が死に至るようなPEDのアウトブレイクはなく、ワクチン開発にも消極的であった。

2104～2015年、イタリア、ドイツ、ポルトガル、フランス、オランダ、オーストリアおよびベルギーでもS-INDELs近縁株によるPEDが発生した [1, 11, 13, 29, 36, 46, 47, 56]。2014年、ウクライナでPEDが発生し、10日齢以下の子豚の死亡率は約100%であった。そのPEDウイルスはG2bグループに近縁であった [7]。

## 6) 2013-2014年 PED ウイルスの国内侵入・PED 感染拡大経路

## (1) 国内侵入経路

国内へのPEDウイルスの侵入要因を検討した結果、下記の要因について完全には否定できなかったが、また、どの要因のエビデンスも得られず、国内侵入経路を特定することはできなかった [33]。

## ① ウイルスの由来

2013～2014年、国内で確認されたウイルスの遺伝子解析の結果、G2bおよびS-INDELsの2種類の株が存在することが明らかになった。また、これら2種類の株は、いずれも1980年代および1990年代に国内で確認されていた株とは異なった。北米型PEDウイルス株 (G2b) は、中国 (2011～2012年)、韓国 (2013～2014年) および北米 (2013～2014年) で流行している株であった。一方、S-INDELsは、中国 (2011～2012年) および北米 (2013～2014年) で確認されている株であり、米国内でのウイルスの変異によって生じたものではなく、米国外から米国内に侵入したものと考えられている。これらのことから、アジア地域 (中国または韓国) または北米地域から物または人を介して国内に侵入した可能性が高いと推定された。

## ② 生体豚の輸入 [33]

2013年1月～2014年8月の間の生体豚の輸入実績として、米国から145頭、カナダから449頭、デンマークから755頭および英国から131頭が輸入されていた。その中で、2013年5月に米国から輸入した豚1ロット40頭中10頭の中和抗体価が2倍～8倍であった。しかし、検疫11日目の全頭の血清を用いた抗体検査を実施したところ、抗体価は2倍未満～4倍であり、抗体価の有意な上昇はみられな

かった。このことから、PED ウイルス感染後時間が経過していることが推察された。また、これらの豚を輸入した北海道 A 農場 (2 頭) および宮城県 B 農場 (8 頭) において、発生は確認されていない。なお、宮城県 B 農場から、輸入豚の同居豚を導入した千葉県 2 農場および青森県 1 農場で後日 PED の発生が確認されたが、千葉県 2 農場については、当該豚の導入から 5 か月以上経過した後の発生であり、青森県 1 農場についても、当該豚を導入した数日後に発生しているが、当該豚の輸入からは 10 か月以上経過していた。また、2014 年 3 月以降のカナダ輸入豚の抗体検査および PCR 検査の結果は陰性であった。これらのことから、輸入生体豚が国内に PED ウイルスを持ち込んだ可能性は低いと推察された。

なお、2014 年 7 月以降、「生産農場において、出国検疫開始前 12 か月間に、PED の臨床症状がないこと。」および「出国検疫期間中に PED の検査 (新鮮糞便を使った PCR 検査) を受け、その結果が陰性であること。」の条件を追加した輸入規制が実施された。

### ③豚血漿タンパクの利用 [33]

4 週齢の豚 5 頭を用いて行った感染試験において、感染後 3～7 日目に血清中に PED ウイルス遺伝子が検出され、急性感染期には 13～20 週齢の豚 20 頭中 11 頭でウイルス血症が確認されていた [12, 19]。

米国産豚血漿タンパクが国内輸入されていた。その由来は疾病兆候のない食用に適した健康豚であり、製造方法は 80℃ の噴霧乾燥処理されていた。日本到着までに 1 か月半～2 か月間経過していた。輸入量は 2013 年で 1,600 トンであった。2014 年 3 月から 5 月までの間に輸入された米国産豚血漿タンパクについて、農林水産省動物検疫所において PCR 検査を実施したところ、8 検体中 7 検体で PED ウイルス遺伝子が検出された。動物衛生研究所において、陽性の 3 検体について、ウイルス分離検査および感染性試験を実施したところ、陰性だった。

米国産豚血漿タンパクを含んだ飼料は、日本国内で一般的に流通しており、発生 76 農場中 48 農場において豚血漿タンパクを含んだ、または含む可能性がある飼料を計 99 種類使用していた。これら 99 種類の内訳は、豚血漿タンパクを含むものが 83 種類、含むかどうか不明のものが 16 種類であった。豚血漿タンパクを含む飼料 83 種類のうち日本国内で加熱処理されたものは 63 種類、加熱処理がされていないまたは加熱処理がされたか不明なものは 20 種類 (加熱処理されていない 4 種類、不明 16 種類) であった。

カナダ食品検査庁による感染性検証として、試験

1: PED ウイルス遺伝子陽性豚血漿タンパクを豚に経口投与したところ発症し、直腸スワブのリアルタイム PCR で陽性だった。試験 2: PED ウイルス遺伝子陽性豚血漿タンパク含有飼料を豚に経口投与したところ、発症しなかったが、直腸スワブからは PED ウイルス遺伝子が確認された。その後の試験では感染性は確認されなかった [39]。

2014 年 7 月以降は、「噴霧乾燥機を用い、少なくとも 80℃ の加熱処理による噴霧乾燥が行われなければならない。」および「日本到着時に製造後少なくとも 6 週間経過したものでなければならない。」の条件が追加された。

当該豚血漿タンパクが新型 PED ウイルス国内侵入要因として疑われた理由として、次のことがある。

- a. 地理的遠隔地で同時多発的に発生した。
- b. 高度農場バイオセキュリティを維持している公的試験場、家畜改良センター、GP 農場で発生した。
- c. 農場内の初発が分娩舎の 2～3 週齢の哺乳豚でみられた。初発の子豚は発症したが、死亡しなかった。しかし、分娩舎内水平伝播により、母豚および新生子豚が発症し、その後 2～4 週間、新生子豚の死亡が続発した。本事例では、子豚への感染が母豚からではなく、豚血漿タンパク含有人工乳飼料が疑われた。
- d. 米国の農場で、飼料の予期せぬ不足が発生し緊急搬入を行ったところ、搬入後の 2 日以内に当該飼料を給与した豚群のみで PED が発生した。この飼料タンクの内部から採材した材料について PCR 検査を行ったところ陽性だった。また、この材料を用いて感染試験を実施したところ、給与豚群において、PED が発生した [8]。

### ④輸入精液について [33]

精液が米国から輸入されていた。輸入元米国農場においては、過去 2 年間、PED 症状は確認されておらず、毎週行っている無作為抽出による精液の PED 検査において、疑わしい結果は得られていなかった。2013 年には 583 ユニット (約 150 ml/ ユニット)、2014 年 9 月までに 180 ユニット、56 ストロー (約 0.5 ml/ ストロー) が輸入されていた。2013 年 1 月から 2014 年 9 月までに、24 事業所が米国から精液を輸入しており、このうち 8 事業所において PED が発生した。輸入精液を使用した個体については異状が確認されなかった。これらのことから、輸入精液が国内への侵入要因になった可能性は低いと考えられた。

### ⑤輸入畜産関係器具・機材、生野菜、渡航者・帰国者等 [33]

聞き取り調査から輸入畜産関係器具・機材、渡航

者または海外からの研修生等が侵入要因になった可能性は低いと考えられた。

## (2) 国内発生拡大

### ①生体豚移動による伝播の可能性について [33]

発生農場間における豚の移動日および発生日の分析の結果、発生農場からの豚の導入実績がある農場での発生が確認されたことから、豚の移動が農場間の感染拡大要因となった可能性は高いと考えられた。症状消失後の豚は家畜市場（多くは生体取引自粛していた）への出荷や繁殖サイトから肥育サイトへの移動が可能となる。それらの豚は症状を示さないまま、ウイルスを排泄している不顕性感染豚の可能性がある。

### ②汚染精液移動による伝播の可能性について [33]

千葉県において下痢や食欲不振の症状を呈していた種雄豚 8 頭の精液について PCR 検査を実施したところ、そのうち 3 頭で陽性となった事例が報告された。PED の主な感染経路は経口感染なので、人工授精用の精液が感染源となる可能性は低いが、容器が汚染していれば感染源となる可能性がある。発生農場が他の感染農場の導入元農場から精液を導入しており、かつ、この精液以外に他の感染農場との疫学的な関連が認められない事例があった。

### ③汚染飼料、飼料運搬車、エコフィードによる伝播の可能性について [33]

発生農場が他の発生農場と同じ飼料運搬車で飼料を搬入していた事例があった。人工乳等は紙袋やトランスバッグで搬入される場合があり、包装やパレットによる PED ウイルスの農場内への持込みリスクがあった。発生農場内における飼料の容器包装や飼料内汚染（前述）、さらには発生農場を介した飼料運搬車両の汚染が起こっていた可能性もあり、これらを通じて、飼料の運搬が感染拡大要因になった可能性は高い。特に、2014 年 4 月以前では、トランスバッグやパレットの消毒不備があり、また農場内での紙袋飼料の消毒が不完全であった。

飼料運搬トラックの訪問回数の増加が 1 回増える毎にオッズ比=1.16 で発生率が高くなった [42]。

エコフィード飼養農場は、近年、未利用資源の有効活用として注目されており、その農場数は増加している。エコフィードには非加熱、加熱処理など種々の形態があるが、PED ウイルスは 50℃ で比較的安定であり、また pH 4.0～9.0（4℃）で安定である [41] ため、非加熱の場合はウイルスが完全に不活化されていないリスクを含んでいる。

### ④家畜運搬車による伝播の可能性 [33]

発生農場が他の発生農場と共通の家畜運搬車を利用している例があった。症状消失後の豚はと畜場や

家畜市場への出荷や繁殖サイトから肥育サイトへの移動が可能となる。それらの豚は症状を示さないまま、ウイルスを排泄している不顕性感染豚の可能性があった。

車両消毒の調査から、車両への消毒剤の接触時間を 20 分以上設けていない農場は、設けている農場と比較して発生率が高くなった（オッズ比 = 2.75） [42]。

発生農場における家畜運搬車のドアノブ、アクセルペダル、タイヤハウス、荷台等で PCR 検査陽性となった（鹿児島県調査）。さらに、非発生農場の導入・分娩豚舎および出荷豚舎、豚輸送用トラックについて 60 農場のうち 4 農場（6.7%）において PCR 検査陽性となった（鹿児島県調査）。これらのことから、家畜運搬車両が農場間の感染拡大要因となった可能性は高い。

2014 年の鹿児島県 26 例目徳之島地域の初発生事例で、当該農場は南薩地域にある県内の非発生農場から肥育豚を導入した。導入 2 日後で導入豚が発症した。発症 5 日後に導入元農場の PCR 検査を実施したが陰性だった。豚は豚輸送コンテナで導入元農場から出荷業者車両、船舶、自家用車を経て農場に輸送されていた。なお、導入元農場からの出荷業者は県内複数の発生農場（2、7、9、21 例目等）で利用があった。輸送に使用されるコンテナの消毒は実施されておらず、農場入場時の車両消毒等も実施されていなかった。未発生農場から未発生農場への未感染豚が輸送途中で、PED ウイルスに汚染した輸送コンテナ内で感染し、輸送先農場で発症したと考えられた。

### ⑤と畜場、共同堆肥処理施設等の畜産関連施設での交差汚染について [33]

発生農場が他の発生農場と共通のと畜場、糞尿運搬車や堆肥処理施設を利用している例があった。肥育豚や成豚は感染しても症状が軽い場合があり、気付かずに感染源となった可能性がある。鹿児島県の調査で、畜産関連施設の周辺道路における道路面を拭き取った材料を用いて PCR 検査を実施したところ、1/15 か所（6.7%）において PCR 検査陽性だった。これらのことから、と畜場、共同堆肥処理施設等を介して感染が拡大した可能性は高い。また、近年の養豚飼養経営はマルチサイト化し、肥育農場の分場化・大型化していることと、飼料の需要や排出する糞尿量も多く、その他物流量も他飼養ステージの農場より多く、農場外の「物・品・人・車両」との交差が多い背景がある。

米国において、と畜場で豚の荷下ろし前後で比較したところ、荷下ろし後の方が家畜運搬車への PED ウイルスの付着が高まる事例があることが報

告された [27]。

⑥農場関係者（獣医師、農業関係団体職員、工事事業者等）による伝播の可能性について [33]

発生農場に関し、その農場主を始めとする獣医師、農業関係団体職員等の畜産関係者が他の発生農場へ出入りしていたことが確認された。鹿児島県の調査で、発生直後の農場における農場主の作業着、長靴等で PCR 検査陽性となった事例が報告された。農場への出入り時、消毒設備は設置しているが、適切に使用されているか否か確認が行われていなかった事例が確認された。これらのことから、人の農場への出入りが農場間の感染拡大要因となった可能性は高い。一方、獣医師の訪問があった農場はなかった農場と比較して発生率は低かった（オッズ比=0.31） [42]。

⑦野生動物（野犬、野鳥、齧歯類等）について [33]

畜舎には野鳥、小型哺乳類あるいは齧歯類等が侵入することがあり、これらの野生動物がウイルスを機械的に伝播するリスクはある。また、共同堆肥処理施設からその周辺農場への感染拡大において、これらの施設に侵入した野生動物が感染源となった可能性もある。

⑧ PED ワクチンについて

現行の国内 PED ワクチンの目的は感染防止や下痢予防ではなく、新生豚の死亡事故低減化である。接種方法は分娩 5 週前後と 2 週前の妊娠母豚に 2 回接種し、初乳だけでなく母乳を子豚に授乳続けることが必要である。その母乳中の抗 PED ウイルス免疫グロブリンが経口侵入した腸管内 PED ウイルスから子豚を守る機序である。生産現場では、初乳を摂取させるものの、それ以降の母乳摂取が不十分の場合もあった。また、流行時、分娩舎の母豚が発症した場合、泌乳減少・停止がみられた上に、閾値以上のウイルス量が分娩直後の新生子豚に暴露した場合、その効果は低くなった。

以上のことから、生産現場での現行の PED ワクチンの評価は低い。しかし、疫学的にワクチンの効果を伺わせる茨城県事例がある。2013 年 11 月～2014 年 4 月、茨城県内で延べ 358 戸、101,640 ドーズの PED ワクチンが購入された。茨城県養豚場 416 戸、母豚総数 51,800 頭（2013 年 2 月）で、接種率は 86.1%（358/416 戸）、98.1%（101,640/2）/51,800 母豚）であった。2013 年の国内ではまだアウトブレイクしていなかったためにワクチン供給が間に合い、高率に 2 回接種することができた。その年の茨城県での発生率は 2%（8/416 件）に留り、ワクチン供給が間に合わず、接種率が低かった隣接の千葉県では同時期の PED 発生率が 36%（111/312 件）と高かった。一概に、これがワクチン接種のみの効果とは考えられないが、分娩前のワ

クチン 2 回接種の効果の一面とも考えられた。

また、発生経験後のワクチン効果については、一定の評価がある。このことについては、今後の疫学的解析・検証が待たれるが、理論的には、経口自然感染した母豚へのワクチン接種で、ブースター効果および分泌型 IgA の活性化が考えられる。清浄豚への生ワクチンの筋注接種のみでは、粘膜刺激がなく分泌型 IgA の活性化があまり期待できない。

韓国において筋注生・不活化ワクチンに加え、経口生ワクチンが開発・市販されているがその評価は高くない。米国では、ハリスワクチンズとゾエティスの両社が筋注不活化ワクチンを開発したが、その臨床的効果は未だ定かではない。ヨーロッパでは、まだ、ワクチン開発の計画はない [20, 36, 41]。

⑨強制馴致（計画的自然感染、feedback）について

強制馴致（計画的自然感染、feedback）は、PED を述べる際には避けて通れないキーワードである。2014 年、農林水産省がとりまとめた PED 防疫マニュアルでは獣医師の監視下で実施することとなっている。これは、国内のみならず、米国、ヨーロッパ、アジア諸国でもなされている [20, 36]。強制馴致とは、母豚への PED 免疫賦活化を目的として、感染発症豚の腸管内容物あるいは下痢便を調製して、母豚に経口的に投与する手法である。希釈液には抗菌剤を添加するが、その内容物中の PED ウイルス量や他病原因子の検査はほとんどされない。それは「必要悪」的存在である。将来的に無くすためには、「発症軽減化」ではなく「発症予防」効果のある PED ワクチンの開発・普及が必須である。

さて、この強制馴致では、短期間で沈静化した農場および沈静化が長期化した農場事例が報告されている。国内の 1994～1996 年の PED アウトブレイク時には、PED ワクチンはまだ承認されておらず、この強制馴致が生産者ベースで実施された。当時、アウトブレイクになった要因の一つがこの強制馴致と考えられた。当時、被害が増大したケースとして、分娩舎内母豚への強制馴致があった。新生子豚は殆ど 100% 死亡した。科学的に考えて、PED ウイルスが妊娠母豚腸内で増幅し、発症し、また免疫賦活化される前に分娩することで、娩出子豚は発症母豚から排泄された大量のウイルスに暴露され、母豚は泌乳減少・停止がみられ、新生子豚はミルクを飲めず、栄養不良、下痢、脱水症状を呈し、死を免れなかったと推察された。2013 年以降のアウトブレイク時、分娩舎内母豚への強制馴致はほとんどなされなかった。分娩舎こそが PED の爆発着火場所であると広く認識されたためと考えられる。一方で、大型養豚場では、その観点を活かしつつ、分娩舎内母豚を含めて全母豚に強制馴致するケースもしばしば認めら

れた。その際は、分娩予定の2週間前から強制流産させ、また、分娩後2週齢以内の子豚は淘汰された。これは、場内の母豚の免疫のバラツキを避け、一斉免疫賦与を目的としている。しかし、分娩舎内で子豚が感染・発症すると PED ウイルスの増幅を招くことから、それを避けるために増幅元の子豚を淘汰し、分娩舎を空舎にし、消毒することで早期沈静化を目的とした。結果的に、短期間で沈静化した農場もあるが、長期化した農場も存在している。また、その際、従業員等の心的ストレスも課題となった。

PED 発生農場において、母豚に食滞、嘔吐・下痢だけでなく、時おり流産が認められた。PED と流産の直接的関係はないことから流産を誘発する他の要因が考えられた。PED 発生5農場の2~7日齢の18頭の子豚について検索した結果6頭の肺、扁桃、脾臓、肝臓、腎臓、心臓および腸管(十二指腸、空腸、回腸の粘膜固有層、パイエル板)あるいは腸間膜リンパ節に豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)ウイルス抗原が検出された(図8)。このことから、PRRS 陽性農場での強制馴致は PRRS ウイルスを人工伝播させ、妊娠豚の流産などリスクを伴うことが示唆された[50]。また、PRRS 陰性農場で、強制馴致後、一旦、PED は沈静化した農場でも、離乳豚から肥育豚において、豚赤痢、腸腺腫症や大腸菌症などで増体が悪化した農場もあった。また、自農場内だけでなく、強制馴致を行うことにより他の周辺農場への本病の蔓延を引き起こした可能性も指摘された。

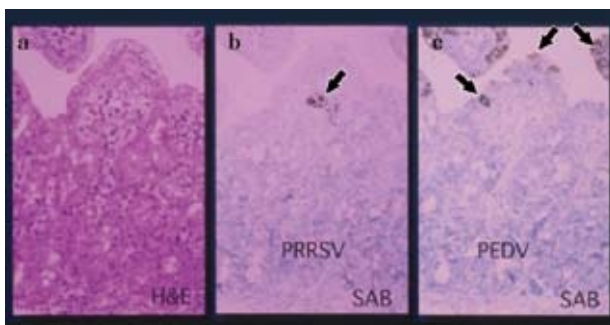


図8 PED 発症哺乳豚の空腸粘膜連続切片組織標本。a. 絨毛は萎縮し、表層の上皮細胞は空胞化している。HE 染色。b. 抗 PRRS ウイルス抗原(矢印)が粘膜固有層内のマクロファージ様細胞内に検出される。SAB 法。c. 抗 PED ウイルス抗原(矢印)が絨毛の粘膜上皮細胞内に検出される。SAB 法。

#### ⑩養豚場の大規模化について

国内の豚の飼養状況は、この半世紀で大きく変貌している。1960年には約1百万戸存在した豚の飼養戸数が、1980年には約十万户、2014年には約5千戸に減少した[35]。飼養頭数は、それぞれ約4百万頭、約1千万頭、約1千万頭と推移している。

よって、1戸当たりの飼養頭数は4頭から2千頭と500倍と大規模化している。すなわち、一旦、ウイルスが農場内に侵入した場合、水平伝播で、豚の集団感染が成立し、ウイルス量が莫大に増幅する飼養形態となっている。その上、飼養頭数が多いことから、飼養管理の従事者が多くなり、飼料運搬車や出荷トラックの来場は機会が増えるなど外部からのウイルス侵入リスクが増している。

#### ⑪届出伝染病と法定伝染病の防疫措置の違いについて

PED は届出伝染病(監視伝染病)であり、口蹄疫や高病原性鳥インフルエンザのような家畜(法定)伝染病(監視伝染病)ではない。PED では法的な摘発淘汰措置はない。また、移動制限あるいは搬出制限強制措置もない。発症動物の移動は自粛し、快復して無症状であれば、強制的な移動禁止はできない。それらが無症状であれば、肥育預託農場、家畜市場や食肉処理場に移動や出荷できる。しかし、無症状豚でもウイルス排泄のリスクがある。よって、食肉処理場や生体流通である家畜市場のバイオセキュリティ強化は重要課題である。

#### 7) PED の診断・治療と予防・防疫対策

PED の診断は、発生形態、症状、肉眼病変に加えて、ウイルス分離、PCR 法による特異遺伝子検出、免疫組織化学的染色法による特異抗原検出でされている。類症鑑別として、TGE、ロタウイルス感染症および SDC 感染症は重要である。

PED の治療薬はないが、インターフェロン  $\alpha$  製剤、鶏卵黄抗体製剤の投与が試みられた[18, 25, 45]。また、PED ウイルスは腸粘膜の再生の源である陰窩の幹細胞に対しては攻撃しないので、腸陰窩細胞の再生が期待できる。そこで、対症療法として、水分や電解質、栄養分を補給することで救命できる。が、治療子豚数と労力のバランスがある。自力で飲水できない子豚の快復は見込まれず、症状が長引くことで、返って、ウイルス汚染を誘発する事例もあった。また、母豚の発症は新生子豚の死亡率に大きく関与していることから、泌乳促進のためのホルモン剤治療やインターフェロン  $\alpha$  製剤投与が検討された。今後、検証が必要である。

PED の予防・防疫対策詳細については、PED 防疫マニュアル[34]を参照。

#### おわりに

PED と酷似している TGE は現行ワクチンでコントロールできている。TGE 対策としては、米国でも国内でも強制馴致措置はされていない。同じアル

ファコロナウイルス属であるがTGE ウイルスと PED ウイルスでは細胞親和性等が異なり、同等には開発はできない。が、いつまでも強制馴致には依存してはならず、PED 対策としても TGE ワクチンと同等かそれ以上のワクチン開発が急務である。かつて、農林水産省家畜衛生試験場は民間ベースで困難なワクチンや診断薬の開発研究を製剤研究部が中心となり「一. 家畜及び家きんの疾病に応用する生物学的製剤に関する調査並びに試験及び研究を行うこと。二. 家畜及び家きんの疾病に応用する生物学的製剤の製造を行うこと。」を産業省管轄研究機関のミッションとして実施していた。しかし、法人化され、動物衛生研究所となり、中長期的な研究から短期で成果が出る研究にシフトされる傾向にあり、2016年4月から名称が動物衛生研究部門に改組される。世界のリファレンスリサーチセンターとして、国のサポート下で、かつてのミッションの復活が望まれる。

#### 引用文献

1. Boniotti, M. B., Papetti, A., Lavazza, A., Alborali, G., Sozzi, E., Chiapponi, C., Faccini, S., Bonilauri, P., Cordioli, P. and Marthaler, D. 2016. Porcine epidemic diarrhea virus and discovery of a recombinant swine enteric coronavirus, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* **22**(1) : 83–87.
2. Chen, X., Yang, J., Yu, F., Ge, J., Lin, T. and Song, T. 2012. Molecular characterization and phylogenetic analysis of porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) samples from field cases in Fujian, China. *Virus Genes.* **45**(3) : 499–507.
3. Chen, J., Wang, C., Shi, H., Qiu, H., Liu, S., Chen, X., Zhang, Z. and Feng, L. 2010. Molecular epidemiology of porcine epidemic diarrhea virus in China. *Arch Virol.* **155**(9) : 1471–1476.
4. Cheun-Arom, T., Temeeyasen, G., Srijangwad, A., Tripipat, T., Sangmalee, S., Vui, D. T., Chuanasa, T., Tantituvanont, A. and Nilubol, D. 2015. Complete genome sequences of two genetically distinct variants of porcine epidemic diarrhea virus in the eastern region of Thailand. *Genome. Announc.* **25**, 3(3). pii : e00634–15.
5. Choi, J. C., Lee, K. K., Pi, J. H., Park, S. Y., Song, C. S., Choi, I. S., Lee, J. B., Lee, D. H. and Lee, S. W. 2014. Comparative genome analysis and molecular epidemiology of the reemerging porcine epidemic diarrhea virus strains isolated in Korea. *Infect. Genet. Evol.* **26** : 348–351.
6. Chung, H. C., Nguyen, V. G., Moon, H. J., Lee, J. H., Park, S. J., Lee, G. E., Kim, H. K., Noh, Y. S., Lee, C. H., Goede, D. and Park, B. K. 2015. Isolation of porcine epidemic diarrhea virus during outbreaks in South Korea, 2013–2014. *Emerg. Infect. Dis.* **21**(12) : 2238–2240.
7. Dastjerdi, A., Carr, J., Ellis, R. J., Steinbach, F. and Williamson, S. 2015. Porcine epidemic diarrhea virus among farmed pigs, Ukraine. *Emerg. Infect. Dis.* **21**(12) : 2235–2237.
8. Dee, S., Clement, T., Schelkopf, A., Nerem, J., Knudsen, D., Christopher-Hennings, J. and Nelson, E. 2014. An evaluation of contaminated complete feed as a vehicle for porcine epidemic diarrhea virus infection of naïve pigs following consumption via natural feeding behavior : proof of concept. *BMC Vet. Res.* **5**, **10** : 176.
9. Do, T. D., Nguyen, T. T., Suphasawatt, P. and Thanawongnuwech, R. 2011. Genetic characterization of porcine endemic diarrhea virus (PEDV) isolates from southern Vietnam during 2009–2010 outbreaks. *Thai. J. Vet. Med.* **41** : 55–64.
10. Huang, Y. W., Dickerman, A. W., Piñeyro, P., Li, L., Fang, L., Kiehne, R., Opriessnig, T. and Meng, X. J. 2013. Origin, evolution, and genotyping of emergent porcine epidemic diarrhea virus strains in the United States. *MBio.* **15**; **4**(5) : e00737–13
11. Hanke, D., Jenckel, M., Petrov, A., Ritzmann, M., Stadler, J., Akimkin, V., Blome, S., Pohlmann, A., Schirrmeier, H., Beer, M. and Höper, D. 2015. Comparison of porcine epidemic diarrhea viruses from Germany and the United States, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **21** : 4893–4896.
12. Hesse D. 2013. Tissue localization, shedding, virus carriage, antibody response, and aerosol transmission of PEDv following inoculation of feeder pigs. *AASV Research Updates #13–238.* [https://www.aasv.org/pedv/research/13\\_215.pdf](https://www.aasv.org/pedv/research/13_215.pdf)
13. Grasland, B., Bigault, L., Bernard, C., Quenault, H., Toulouse, O., Fablet, C., Rose, N., Touzain, F. and Blanchard, Y. 2015. Complete genome sequence of a porcine epidemic diarrhea s gene indel strain isolated in France in December 2014. *Genome. Announc.* **4**; **3**(3)
14. 兼子松義. 1998. 愛知県における豚流行性下痢 (PED) の中和抗体保有状況. *臨床獣医.* **16**(11) : 46–48.
15. Kim, Y. K., Cho, Y. Y., An, B. H., Lim, S. I., Lim, J. A., Cho, I. S., Le, V. P. and An, D. J. 2016. Molecu-

- lar characterization of the spike and ORF3 genes of porcine epidemic diarrhea virus in the Philippines. *Arch. Virol.* PMID : 26801789.
16. Kim, Y. K., Lim, S. I., Lim, J. A., Cho, I. S., Park, E. H., Le, V. P., Hien, N. B., Thach, P. N., Quynh, do H., Vui, T. Q., Tien, N. T. and An, D. J. 2015. A novel strain of porcine epidemic diarrhea virus in Vietnamese pigs. *Arch. Virol.* **160**(6) : 1573–1577.
  17. Kusanagi, K., Kuwahara, H., Katoh, T., Nunoya, T., Ishikawa, Y., Samejima, T. and Tajima, M. 1992. Isolation and serial propagation of porcine epidemic diarrhea virus in cell cultures and partial characterization of the isolate. *Vet. Med. Sci.*, **54**, 313–318.
  18. Kweon, C. H., Kwon, B. J., Woo, S. R., Kim, J. M., Woo, G. H., Son, D. H., Hur, W. and Lee, Y. S. 2000. Immunoprophylactic effect of chicken egg yolk immunoglobulin (Ig Y) against porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) in piglets. *J. Vet. Med. Sci.* **62** : 961–964.
  19. Jung, K. and Saif, L. J. 2015. Porcine epidemic diarrhea virus infection : Etiology, epidemiology, pathogenesis and immunoprophylaxis. *Vet. J.* **204**(2) : 134–143.
  20. Lager, K. M. and Kulshreshtha, V. 2016. Development and application of the effective vaccine and other strategies against recent porcine epidemic diarrhea outbreaks. *Jpn. J. Vet. Res.* **64** : S39–42.
  21. Lee, C. and Virol, J. 2015. Porcine epidemic diarrhea virus, An emerging and re-emerging epizootic swine virus. *Emerg. Infect. Dis.* **21**(12) : 2238–2240.
  22. Lee, S. and Lee, C. 2014. Outbreak-related porcine epidemic diarrhea virus strains similar to US strains, South Korea, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* **20** : 1223–1226.
  23. Lin, C. N., Chung, W. B., Chang, S. W., Wen, C. C., Liu, H., Chien, C. H. and Chiou, M. T. 2014. US-like strain of porcine epidemic diarrhea virus outbreaks in Taiwan, 2013–2014. *J. Vet. Med. Sci.* **76**(9) : 1297–1299.
  24. Li, W., Li, H., Liu, Y., Pan, Y., Deng, F., Song, Y., Tang, X. and He, Q. 2012. New variants of porcine epidemic diarrhea virus, China, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* **18**(8) : 1350–3.
  25. Li, X., Wang, L., Zhen, Y., Li, S. and Xu, Y. 2015. Chicken egg yolk antibodies (IgY) as non-antibiotic production enhancers for use in swine production : a review. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **25** ; **6**(1) : 40
  26. Li, Z. L., Zhu, L., Ma, J. Y., Zhou, Q.F., Song, Y. H., Sun, B. L., Chen, R. A., Xie, Q. M. and Bee, Y. Z. 2012. Molecular characterization and phylogenetic analysis of porcine epidemic diarrhea virus (PEDV) field strains in south China. *Virus Genes.* **45**(1) : 181–5.
  27. Lowe, J., Gauger, P., Harmon, K., Zhang, J., Connor, J., Yeske, P., Loula, T., Levis, I., Dufresne, L. and Main, R. 2014. Role of transportation in spread of porcine epidemic diarrhea virus infection, United States. *Emerg Infect Dis.* **20**(5) : 872–874.
  28. Masuda, T., Murakami, S., Takahashi, O., Miyazaki, A., Ohashi, S., Yamasato, H. and Suzuki, T. 2015. New porcine epidemic diarrhoea virus variant with a large deletion in the spike gene identified in domestic pigs. *Arch. Virol.* **160**(10) : 2565–2568.
  29. Mesquita, J. R., Hakze-van, der Honing, R., Almeida, A., Lourenço, M., van der Poel, WH. and Nascimento, M. S. 2015. Outbreak of Porcine Epidemic Diarrhea Virus in Portugal, 2015. *Transbound. Emerg. Dis.* **62**(6) : 586–588.
  30. Murakami, S., Miyazaki, A., Takahashi, O., Hashizume, W., Hase, Y., Ohashi, S. and Suzuki, T. 2015. Complete genome sequence of the porcine epidemic diarrhea virus variant Tottori2/JPN/2014. *Genome. Announc.* **13**, 3(4) pii : e00877–15. doi : 10.1128/genomeA.00877–15. PMID : 26272566.
  31. 農林水産省消費・安全局動物衛生課 HP. 2014. 世界での豚流行性下痢 (PED) の発生状況について . [http : //www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/ped\\_world.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/ped_world.pdf)
  32. 農林水産省消費・安全局動物衛生課 HP. 2014. 北米における発生状況 . [http : //www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/us\\_ped.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/us_ped.pdf)
  33. 農林水産省消費・安全局動物衛生課 HP. 2014. 豚流行性下痢 (PED) の疫学調査中間取りまとめ . [http : //www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/ped\\_ekigaku\\_chukan.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/ped_ekigaku_chukan.pdf)
  34. 農林水産省消費・安全局動物衛生課 HP. 2014. 豚流行性下痢 (PED) 防疫マニュアル、[http : //www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/ped\\_manual\\_set.pdf](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/pdf/ped_manual_set.pdf)
  35. 農林水産省大臣官房統計部 HP. 2014. 農林水産統計 . 畜産統計 (平成 26 年 2 月 1 日) . [http : //](http://)

- www.maff.go.jp/j/tokei/kouhyou/tikusan/pdf/tikusan\_14.pdf#search=%E7%95%9C%E7%94%A3%E7%B5%B1%E8%A8%88'
36. Opriessnig, T. 2016. Strategies to control against the outbreaks of PED in Europe. *Jpn. J. Vet. Res.* **64** : S35–38.
  37. 農林水産省消費・安全局動物衛生課 HP. 2014. 豚流行性下痢 (PED) の疫学調査. 別添. <http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/ped/ped.html>
  38. Park, J. E. and Shin, H. J. 2014. Porcine epidemic diarrhea virus infects and replicates in porcine alveolar macrophages. *Virus Res.*, **191** (0) : 143–152.
  39. Pasick, J., Berhane, Y., Ojkic, D., Maxie, G., Embury-Hyatt, C., Swekla, K., Handel, K., Fairles, J. and Alexandersen, S. 2014. Investigation into the role of potentially contaminated feed as a source of the first-detected outbreaks of porcine epidemic diarrhea in Canada. *Transbound. Emerg. Dis.* **61** : 397–410.
  40. Puranaveja, S., Poolperm, P., Lertwatcharasarakul, P., Kesdaengsakonwut, S., Boonsoongnern, A., Urairong, K., Kitikoon, P., Choojai, P., Kedkovid, R., Teankum, K. and Thanawongnuwech, R. 2009. Chinese-like strain of porcine epidemic diarrhea virus, Thailand. *Emerg Infect Dis.* Jul ; **15** (7) : 1112–1115
  41. Saif, L. J., Pensaert, M. B., Sestak, K., Yeo, S. G. and Jung, K. 2012. Coronaviruses. In : Zimmerman, J. J., et al., eds. *Diseases of Swine*. 10th ed. P501–524, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa.
  42. Sasaki, Y., Alvarez, J., Sekiguchi, S., Sueyoshi, M., Otake, S. and Perez, A. 2016. Epidemiological factors associated to spread of porcine epidemic diarrhea in Japan. *Preventive Vet. Med.* **123** : 161–167.
  43. Scott, A., McCluskey, B., Brown-Reid, M., Grear, D., Pitcher, P., Ramos, G., Spencer, D. and Singrey, A. 2016. Porcine epidemic diarrhea virus introduction into the United States : Root cause investigation. *Prev. Vet. Med.* **123** : 192–201.
  44. Shibata, I., Tsuda, T., Mori, M., Ono, M., Sueyoshi, M., Uruno, K. 2000. Isolation of porcine epidemic diarrhea virus in porcine cell cultures and experimental infection of pigs of different ages. *Vet. Microbiol.* **15**, **72** : 173–182.
  45. Shiga, A. 2016. The countermeasure and the effect in the swine farm-D where a porcine epidemic diarrhea infection occurred at a farrowing house for the first time. *Proc. Jpn. Pig. Vet. Soc.* **67** : 18–20. (in Japanese)
  46. Stadler, J., Zoels, S., Fux, R., Hanke, D., Pohlmann, A., Blome, S., Weissenböck, H., Weissenbacher-Lang, C., Ritzmann, M. and Ladinig, A. 2015. Emergence of porcine epidemic diarrhea virus in southern Germany. *BMC Vet. Res.* **11** : 142.
  47. Steinrigl, A., Revilla, Fernández, S., Stoiber, F., Pikalo, J., Sattler, T. and Schmoll, F. 2015. First detection, clinical presentation and phylogenetic characterization of porcine epidemic diarrhea virus in Austria. *BMC Vet. Res.* **11** : 310.
  48. Stevenson, G. W., Hoang, H., Schwartz, K. J., Burrough, E. R., Sun, D., Madson, D., Cooper, V. L., Pillatzki, A., Gauger, P., Schmitt, B. J., Koster, L. G., Killian, M. L. and Yoon, K. J. 2013. Emergence of porcine epidemic diarrhea virus in the United States : clinical signs, lesions, and viral genomic sequences. *J. Vet. Diagn. Invest.* **25** (5) : 649–654.
  49. Sueyoshi, M., Tsuda, T., Yamazaki, K., Yoshida, K., Nakazawa, M., Sato, K., Minami, T., Iwashita, K., Watanabe, M., Suzuki, Y. and Mori, M. 1995. An immunohistochemical investigation of porcine epidemic diarrhoea. *J. Comp. Pathol.*, **113** : 59–67.
  50. Sueyoshi, M., Tanaka, T., Tsuda, T., Sato, K. and Ogawa, T. 1996. Concurrent infection with porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) virus and porcine epidemic diarrhea (PED) virus in pigs. *Proc. 77th CRWAD*. Chicago. P37.
  51. 末吉益雄. 1996. 豚流行性下痢 (PED) の発生状況と防除対策. *家畜診療*. **399** : 27–32.
  52. Sun, D., Wang, X., Wei, S., Chen, J. and Feng, L. 2016. Epidemiology and vaccine of porcine epidemic diarrhea virus in China : a mini-review. *J. Vet. Med. Sci.* **78** (3) : 355–363.
  53. Sun, R. Q., Cai, R. J., Chen, Y. Q., Liang, P. S., Chen, D. K. and Song, C. X. 2012. Outbreak of porcine epidemic diarrhea in suckling piglets, China. *Emerg. Infect. Dis.* **18** (1) : 161–163.
  54. Suzuki, T., Murakami, S., Takahashi, O., Kodera, A., Masuda, T., Itoh, S., Miyazaki, A., Ohashi, S. and Tsutsui, T. 2015. Molecular characterization of pig epidemic diarrhoea viruses isolated in Japan from 2013 to 2014. *Infect Genet. Evol.* **36** : 363–368.



55. Suzuki, T., Miyazaki, A. and Ohhashi, S. 2016. Change of pig epidemic diarrhoea virus according to transition of time. *Proc. Jpn. Pig. Vet. Soc.* **67**, 6–11. (in Japanese)
56. Theuns, S., Conceição-Neto, N., Christiaens, I., Zeller, M., Desmarets, L. M., Roukaerts, I. D., Acar, D. D., Heylen, E., Matthijnsens, J. and Nauwynck, H. J. 2015. Complete genome sequence of a porcine epidemic diarrhoea virus from a novel outbreak in Belgium, January 2015. *Genome. Announc.* **2015** **21** ; 3 (3) .
57. 津田知幸 . 1997. 豚流行性下痢 (PED) ウイルスの分離 . 家畜衛生研究成果情報 . **10** : 1–2.
58. Van Diep, N., Norimine, J., Sueyoshi, M., Lan, N. T., Hirai, T. and Yamaguchi, R. 2015. US-like isolates of porcine epidemic diarrhoea virus from Japanese outbreaks between 2013 and 2014. *SpringerPlus*, **4** : 756.
59. Vlasova, A. N., Marthaler, D., Wang, Q., Culhane, M. R., Rossow, K. D., Rovira, A., Collins, J. and Saif, L. J. 2014. Distinct characteristics and complex evolution of PEDV strains, North America, May 2013–February 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **20** (10) : 1620–1628.
60. Wang, L., Byrum, B. and Zhang, Y. 2014. New variant of porcine epidemic diarrhoea virus, United States, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* **20** : 917–919.
61. Wood, E. N. 1977. An apparently new syndrome of porcine epidemic diarrhoea. *Vet. Rec.* **100** : 243–244.
62. Yamakawa, M., Miyazaki, A., Suzuki, T., Ohashi, S. and Shibahara, T. 2015. Epidemiological and virological characteristics of porcine epidemic diarrhoea prevailed in recent years. *Proc. Jpn. Pig. Vet. Soc.* **65** : 21–24. (in Japanese)

## 文献紹介・前編

# Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies (移行抗体：臨床的意義、免疫反応との干渉のメカニズム、ワクチン接種戦略)

布谷 鉄夫

Stefan Niewiesk (Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University, Columbus, OH, USA)  
*Frontiers in Immunology* 2014, Volume 5 (Article 446) : 1–15

## 序論

新生児と幼児の予防接種は2つの未解決の問題を抱えている：それらは新生時期の未熟な免疫系と移行抗体の存在である。新生動物の免疫系が未成熟である（抗原刺激に充分反応することができない）ことはヒトや多くの動物種（ブタ、ウシ、ウマ、げっ歯類）で観察されている。母から子に移った移行抗体は新生児の免疫系が成熟するまで新生児や幼児を保護している。移行抗体の大部分はIgGである。ヒトの移行抗体は出生前に主に経胎盤性に胎児に移行し、畜産主要動物では新生仔が出生後24h以内に哺乳した初乳由来のIgGを腸から取り込む。こ

れら受動的に獲得した抗体は子供の血流に入って、能動的に産生された抗体と同様に体内で病原体に対する防御の働きをする。母乳に含まれるIgA抗体も移行抗体として言及されることがあるが、受動的に移行したIgGとIgA抗体の作用には重要な違いがある。IgG抗体は出生後も移行して新生児の血中に入るがそれは時間とともに減少する。これらのIgG抗体がワクチンによって誘導されるべき免疫反応を抑制する。これとは対照的にIgA抗体は母乳を通して連続的に供給され、免疫反応に影響を及ぼすことなく胃腸管を病原体から保護する。このレビューでは、“移行抗体 (maternal antibodies)” は受動的に移されるIgG抗体に対して使用する。移

行抗体は、新生児と幼児を大部分の伝染病から防御するのに非常に効果的である。その典型例は無ガンマグロブリン血症の子供が最高6ヵ月間にわたり細菌感染を防御することである。また移行抗体が完全または部分的に防御能を有する例は、ヒトのRSウイルス(RSV)やインフルエンザウイルス感染症、イヌのジステンパーウイルス感染症、ニワトリの白血病ウイルス感染症などである。移行抗体は時間とともに代謝されてその抗体価は減少し防御能を失う。しかし、抗体価が減少してもはや防護能が消失した移行抗体でもヒトや動物の感染症に対するワクチンを阻害する。移行抗体の消失時期は新生児や動物にとって病原菌感染の機会を与える窓口となる。

### 移行抗体によるワクチン接種の阻害

新生児に存在する移行抗体は6-12ヵ月の間に減少していく。移行抗体減少の動態は出生後の新生児に移行した抗体量と相関し力価が高ければより長時間存続する。ヒトと対照的に、畜産動物の移行抗体の持続期間は通常3-6ヵ月、鶏で4-7日であるがコウモリは6-12ヶ月と長くヒトに近い。すべての動物種において移行抗体がワクチン接種後の抗体産生を減弱させたり無効にすることが報告されている(表1および2)。この場合、さまざまなタイプ(弱毒生、不活化、サブユニットなど)のワクチンが阻害される点は興味深い。

### 移行抗体によるはしかワクチンの阻害例

移行抗体によるワクチン免疫の抑制について医学と獣医学で最も研究された例ははしかの予防接種である。麻疹ワクチンウイルス(Edmonston株)は、1950年代後期から1960年代初期にヒトおよびニワトリの胚線維芽細胞で野生型ウイルスを弱毒化することによって開発された。現在、Edmonston株の様々な派生株が世界中でワクチンウイルス株として使われている。標準的な皮下接種とより実験的な経気道接種の何れかによる免疫で、血清陰性の子供を防御することに成功してきた。ワクチンによる防御免疫反応は2つの糖蛋白質、メジャーな標的となる(受容体結合性)hemagglutinin蛋白質ならびにマイナーなfusion蛋白質に対する中和抗体から成る。

表1 移行抗体によるヒトワクチンの血清陽転抑制例

| Infectious agent  | Type of vaccine   |
|-------------------|---|
| Tetanus           | Combination protein vaccine                                     |
| Pneumococcus      | Combination protein vaccine                                     |
| Hib               | Combination protein vaccine                                     |
| Pertussis         | Combination protein vaccine<br>Acellular and whole-cell vaccine |
| Measles virus     | Live-attenuated   |
| Mumps virus       | Live-attenuated   |
| Hepatitis A virus | Inactivated virus   |
| Hepatitis B virus | Protein vaccine   |
| Rotavirus         | Live-attenuated   |
| Poliovirus        | Inactivated virus<br>Live-attenuated vaccine                    |
| Influenza virus   | Cold recombinant influenza and<br>trivalent inactivated virus   |

表2 移行抗体による動物ワクチンの血清陽転抑制例

| Species | Infectious disease                 | Type of vaccine                               |
|---------|------------------------------------|---|
| Dog     | Canine parvovirus                  | Live-attenuated                               |
|         | Canine distemper virus             | Live-attenuated                               |
| Cat     | Feline panleukopenia virus         | Live-attenuated                               |
|         | Feline herpesvirus 1               | Inactivated virus                             |
|         | Feline calicivirus                 | Inactivated virus                             |
| Cow     | Bovine viral diarrhea virus        | Live-attenuated                               |
|         | Foot and mouth disease virus       | Inactivated virus                             |
|         | Bovine respiratory syncytial virus | Live-attenuated                               |
| Pig     | Erysipelothrix rhusiopathiae       | Live-attenuated                               |
|         | Pseudorabies virus                 | Genetically attenuated                        |
|         | Classical swine fever virus        | Protein vaccine                               |
|         |                                    | Live-attenuated                               |
|         | Influenza virus                    | Protein vaccine                               |
| Chicken | Influenza virus                    | Inactivated virus                             |
| Raccoon | Rabies virus                       | Vaccinia virus expressing rabies glycoprotein |
|         | Canine distemper virus             | Live-attenuated                               |
| Wolves  | Canine distemper virus             | Live-attenuated                               |
| Ferrets | Canine distemper virus             | Live-attenuated                               |

加えて、CD4ならびにCD8 T細胞反応が誘導される。T細胞欠損の患者における持続性麻疹ウイルス

(MV) 感染症の報告は、T細胞が感染のクリアランスには必要であるものの感染そのものは防御しないということを示している。ウイルスクリアランスにおける CD8 T細胞の役割はアカゲザルのモデルで確認されている。コットンラットでは CD4 T細胞は気道感染の防御やウイルス除去の役割を有しない。しかし、マウスでは IFN  $\gamma$  の産生により脳ウイルス感染を改善させる役割がある。ヒトでは出生1年目の乳幼児は MV 感染症に対して中和能のある移行抗体によって防御されている。しかしこれらの移行抗体は継時的に減弱し野生型ウイルス感染症を防御出来なくなる。一方でコットンラットやヒトでは力価が下がり防御能が無くなった移行抗体でも皮下あるいは経鼻免疫後の血清陽転を阻害する。血清陽転が起らないことは弱毒生ワクチンによる免疫後の防御を著しく減弱させることを意味する。臨床実験では、移行抗体存在下での免疫は死亡率と罹病率（血清陰性の子供においても）を部分的にしか抑制できない。臨床的に望ましい防御免疫（TおよびB細胞反応、罹病率と死亡率の減少、感染後の無症状）は移行抗体存在下での免疫では確立できていない。抗体反応とは対照的に、MV 特異的 T細胞増殖は通常移行抗体存在下でも測定される。血清陽転の抑制にもかかわらず移行抗体存在下でのワクチン接種が B細胞をプライミングさせることが観察されている。移行抗体存在下で麻疹ワクチンの予防接種を受けた子供は、抗体が産生されなくても移行抗体が減少した後のブースターワクチン接種に免疫反応を示し、それは予防接種歴の無い子供たちより高かった。この研究は移行抗体による B細胞応答の抑制は一時的なものでアナジを引き起こしたのではないことを示した。しかし、移行抗体存在下で予防接種を受けた子供は、免疫時に抗体陰性であった子供と比較して抗体価の持続がブースター後でも減少した。現在のワクチン製剤は移行抗体存在下では十分に効果は出ておらず、この問題に対処するために2つの臨床的アプローチがとられてきた：その一つは高力価ワクチンの使用であり、もう1つは可能な限り早期の予防接種である。高力価ワクチン (> 104.7 pfu) は通常ワクチンより 10 ~ 50 倍高いウイルス力価を有し、移行抗体存在下でも免疫後一定レベルの防御を誘導した。しかしこのワクチンの使用は特に女兒において死亡率が増加し、その原因は

ワクチンによる免疫抑制に起因していたとみられ、現在では使用が中止されている。女兒により高死亡率が見られたことの説明として、女兒では従来移行抗体の力価が低く、ウイルス量を多く含むワクチンの弱毒株による感染増強を防ぎきれなかった結果とされた。2つ目のアプローチでは、生後異なった（移行抗体の減少程度が異なる）時期に免疫した結果、移行抗体価の低さと成功率の高さが相関することが判明した。6ヵ月齢児では移行抗体価は依然高く血清陽転を抑制するが、9ヵ月齢児ではワクチン接種の成功率は比較的高い。12ヵ月齢になると抗体はほぼ完全に消失するため免疫の適期と思われる。一方で抗体消失時期には地域差があり、いくつかの国では移行抗体が6ヵ月齢までに消失しているという研究報告もある。この場合、4.5ヵ月齢でのワクチン接種が成功を収める例もある。移行抗体価の地域差はさまざまな要因によるものと思われ、例えば母体が野生型ウイルスに感染した場合は予防接種をした母体より移行抗体価は高く、子への移行率もより高くなる。予防接種された母体の子の移行抗体価は自然感染した母体の子より低くより早く減少する。

#### 移行抗体のワクチン接種への阻害と臨床現場での実際的な解決

移行抗体存在下でのワクチン接種後に見られる抗体反応の抑制については多くの報告がある。重要な点は、これが臨床的にどのように関連するか、そしてこの問題を臨床現場で解決する方法が存在するかということである。麻疹ウイルスのワクチン接種では、移行抗体は明らかに中和抗体の産生を抑制し防御免疫を著しく阻害する。最近の調査で、破傷風と肺炎球菌ワクチンに対する抗体応答の抑制はヘモフィルス・インフルエンザ B や百日咳ワクチンに対してよりも明らかであることがわかった。理論的には、移行抗体が検出限界以下まで減少したときに免疫は成功するはずである。実際には、その時期は移行抗体の量、地域、性、栄養的状态あるいは種に依存するため正確にこの時点を予測することは適切ではない。そのため、抗体価の測定が免疫前に必要となるが臨床現場では可能でない。臨床現場では子供や動物に繰り返し予防接種をするが、それはほとんどの免疫が prime-boost の概念に基づいており、また子供や動物の移行抗体が消失した時に免疫され

ることを確実にするためである。しかし、能動免疫機能が働きはじめる時期がまちまちであるため、この予防接種法は感染症の流行が少ない地域でよく成功する。ワクチネーションの他の重要な問題は、防御に相関するのが抗体かT細胞なのかということである。もしT細胞が防御に主要な役割をするならば（例えばオーエスキューウイルス）、T細胞応答は移行抗体にほとんど影響を受けないので早期免疫は防御をもたらす。逆に、もし中和抗体が防御に重要ならば早期免疫は成功しない。

#### 胎盤の種類が移行抗体の移行様式を決定する

母体から子供への移行抗体の移動は妊娠中（胎盤を介して母体血から）、あるいは出生後24時間以内に（初乳を介して小腸から）起こる。これら二つの

方法で移動する抗体量は動物種とその胎盤の種類によって異なる。胎盤形成の直前には母体と胎児の血液を分離している合計6層の組織がある。すべての哺乳類の漿尿膜胎盤には胎児性の3層から成る胚（体）外膜があり、それらはすべて成熟胎盤の構成要素となる；すなわち、尿膜毛細血管内膜、漿尿膜中胚葉の結合組織、絨毛上皮、栄養膜由来の胎膜最外層などである。3層は母体側にも存在するが、これらの胎盤形成過程で破壊されずに維持される層数は種間で大きく異なる。おしなべて、母体および胎児血液の間に介在する層が少ない種はFcレセプター（FcR）を介しての経胎盤抗体移行がより高率である。母体および胎児血液の間に介在する層のより多い種においては抗体移行は優先的に初乳を介して起こる。

（続きは9月号に掲載します）

## お知らせ

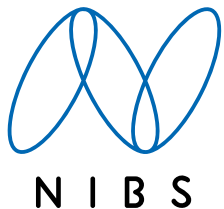
当研究所の平成28年度定時評議員会が、去る平成28年5月30日に開催され、平成27年度の事業報告及び決算報告が承認・可決されると共に、評議員、理事及び監事の選任が行われました。現在の評議員、理事及び監事は下記の通りです。

#### 評議員

杉浦 勝明      真板 敬三      佐々木伸雄      山手 丈至      古我 知史

#### 理事・監事

| 氏名     | 役職   | 担当            |
|--------|------|---------------|
| 笹川 千尋  | 理事長  | 研究開発及び検査      |
| 長井 伸也  | 所長   | 経営企画          |
| 草薙 公一  | 常務理事 | 企画学術          |
| 齋藤 敏樹  | 常務理事 | 製造、品質管理及び実験動物 |
| 朱通 市次郎 | 常務理事 | 管理            |
| 小坂 善三  | 監事   |               |
| 加藤 哲雄  | 監事   |               |



—— 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599号) 平成28年6月25日印刷 平成28年7月1日発行(第62巻第4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)1520(企画学術部) FAX: 0428(33)1036  
<http://nibs.lin.gr.jp/>  
 発行人 草薙公一  
 編集室 委員/手島香保(委員長)、今井孝彦、近内将記  
 事務/企画学術部  
 印刷所 株式会社 精興社  
 (無断転載を禁ず)