

日生研おより

第65巻 第2号(通巻611号)
2019年(平成31年)4月

挨拶・巻頭言

新元号の時代を迎えて
..... 笹川千尋 (2)

レビュー

牛ウイルス性下痢ウイルス感染症
とその対策 増田恒幸 (3)
ヒトRSVワクチン開発から学ぶ事
..... 加藤 篤 (6)

文献紹介

アルピノモルモットにおける牛パライン
フルエンザウイルス3型遺伝子型C
を用いた弱毒ワクチン候補株の評価
..... 篠原みなみ (10)

記録

学会発表演題 (16)

おしらせ

編集後記 (16)



新元号の時代を迎えて

笹川千尋

30年ぶりに新元号の時代を迎える。それによって時代や世代に区切りが付き、あらたな時代認識や社会通念も芽生える。また新元号の時代には、昭和の後半から平成にかけて誕生した世代（新世代人）がいよいよ社会の中心を担う。彼らが世界のあらゆる分野で活躍し、国や社会の将来のありかたについても深く考え、安全で安心な社会を引き続き発展させることを願っている。

彼らの時代も情報化社会とグローバル化は世界を席卷し、また第四次産業革命の到来による革新技術（例えば、AI、ロボット工学、自動運転システム、量子コンピュータ、ナノテクノロジー、生物工学、IoT等）が普及するであろう。その結果、次々と新たなビジネスモデルや産業が勃興し、同時に医療・福祉・教育等、身近なところにも大きな変革の波が押し寄せる。加えて、我が国では人口減少と格差社会がさらに進み、また国外から大量の労働者を迎え入れるようになり、経済と科学技術の進歩のみでは、豊かで安全な社会は存続できなくなる。したがって「多様性社会の受容」、「女性と弱者の社会参画の推進」、「格差社会の是正」等、平成から持ち越された社会的な課題は、次の時代に解決できなければ、新世代人にさらなる社会的負担を強いることになる。

さて平成時代の国際社会に目をむけると、平成元年に起こったベルリンの壁崩壊を忘れることはできない。戦後長く続いた東西冷戦も終焉に向かい、世界に平和と共存の新たな時代が到来することへの期待が膨らんだ。しかし、ベルリンの壁崩壊を境に、世界秩序は次第に逆回転を始め、30年後の現在は「自国第一主義」を掲げる国々の覇権争いが連日ニュースを賑わしている。一度夢見た理想の国際秩序はいつの間にか霧散し、次の時代が案じられる。

平成元年、日本は世界競争力ランキング総合で首位に輝いた。しかし、平成3-5年に「バブル崩壊」が起り、平成18年にはそのランキングは25位へと低落した。平成23年には東日本大震災と福島原発災害という未曾有の災害があり、科学技術への信頼が根底より揺らいだ。また平成の時代は、少子化が社会問題として度々クローズアップされ対策の好機は幾度も訪れた。しかし抜本的な対策はなされず、海外労働者に依存する時代を迎えている。

私の身近では、国立大学の独立法人化が平成16年に行われた。独法化に先立って「競争的環境の中で世界最高水準の大学を育成するため、国立大学法人化等の施策を通して大学の構造改革を進める」ことが閣議決定された。当時の大学教員は皆（私も）、独法化後の大学に期待を込め改革に奔走した。しかし法人化の本音は、少子化に伴う大学の量的縮小にあった。昨年暮れに、日本経済新聞に「大学の研究力の低下」と題する特集記事が掲載され、さらに某経済雑誌には「科学技術立国の危機」と題した特集号も刊行された。読後の感想は申すまでもない。この15年間、大学の幹（研究基盤）は腐食し、立ち枯れ寸前の林のように立ち尽くす地方大学の姿が目立つようになってきた。明治から平成の初期まで先人達が育ててきた豊潤で多様な学問の森と知的中間層は、平成とともに姿を消すのであろうか。

多くの課題を一つの時代に解決することは難しい。しかし理念なき社会は、幾年月を経ても何も残せない。新元号を迎えるにあたり、新世代人の活躍に期待を込めてエールを送りたい。

(理事長)

牛ウイルス性下痢ウイルス感染症とその対策

増田 恒幸 (鳥取県農業振興戦略監畜産課)

はじめに

BVD ウイルス (BVDV) はフラビウイルス科ベスチウイルス属のウイルスである。2018年9月に国内で26年ぶりに豚コレラが発生したが、原因となる豚コレラウイルスもこのベスチウイルス属に含まれる。BVDVは遺伝子型の違いから大きくBVDV-1とBVDV-2に分類される。さらにBVDV-1はその塩基配列に基づいて少なくとも21、BVDV-2は4の亜型に分類されている [1]。BVDV感染症は、近年家畜の慢性疾病として注目されており、全国的に清浄化に向けた取り組みが進められているところである。本稿ではBVDV感染症について述べると共に鳥取県で取り組んでいる清浄化対策について述べる。

1. BVDV 感染症の病態

(1) 急性感染

一過性にBVDVが感染した状態で、ワクチン未接種の個体などBVDVに免疫を保有していない個

体で発現しやすい。症状は多岐にわたり、白血球減少、軽度の下痢や発熱、呼吸器症状などである。またBVDV感染により、他の消化器及び呼吸器感染症の発生を誘発したり増悪したりする場合がある。

(2) 持続感染 (PI)

最近、PI牛という言葉を目にする機会が多いのではなかろうか。PIはBVDVの蔓延に最も重要となる感染様式である。PI牛が免疫を持たない牛群内に侵入すると、妊娠牛にBVDVが急性感染し、子宮内感染により胎子が免疫寛容となり、結果として多くのPI牛が産出される。預託育成牧場にPI牛が侵入した場合、次に出生したPI牛が入牧されることもあるため、これらの負の連鎖が繰り返され、育成牧場及び出生農場を汚染し続けることになる (図1)。PI牛は発育不良や下痢、肺炎などに罹患しやすいなどの特徴があるが、典型的な臨床症状を示さないこともある (表1)。このため知らず知らずのうちにPI牛が牛群内に潜み、急性感染が蔓延していく [2、3]。著者の経験上、漠然と調子が悪くなった牛群には、結果としてPI牛が牛群に侵入していたケースが多い。

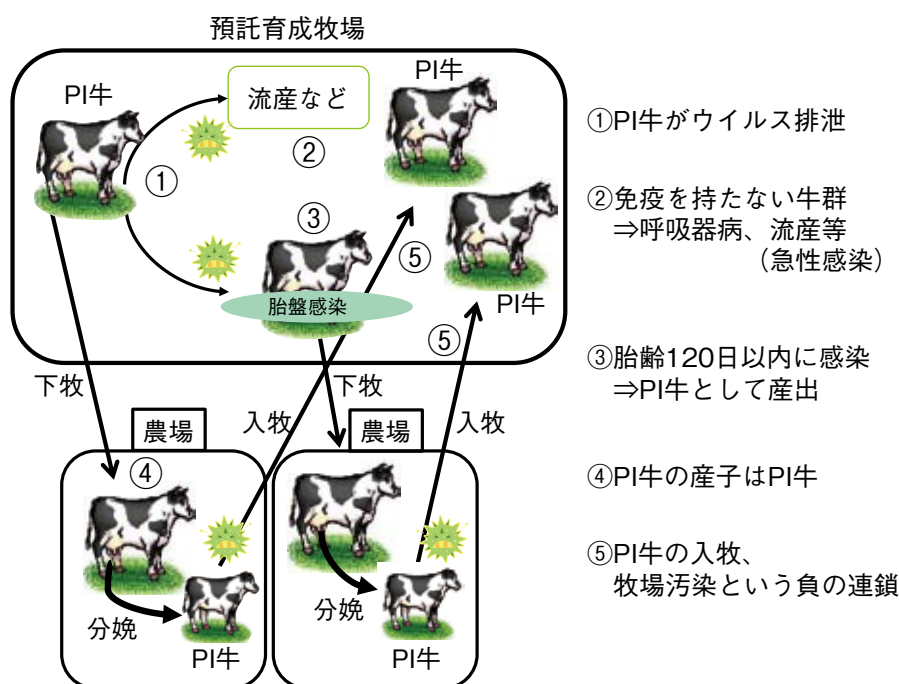


図1 預託育成牧場にPI牛が存在すると…

表1 2016年1月から10月に鳥取県内で摘発されたPI牛の個体情報

症例	生年月日	摘発日	月齢	種別*	用途	臨床
1	2015/8/14	2016/1/8	4.8	Hol	肉用	発育不良, 下痢
2	2015/10/1	2016/4/19	6.6	Hol	乳用	著変なし
3	2015/9/2	2016/6/9	9.2	Hol	乳用	著変なし
4	2015/9/20	2016/7/1	9.3	F1	肉用	発育不良, 被毛粗剛, 肺炎
5	2015/7/26	2016/8/24	13.0	Hol	乳用	発育不良
6	2015/7/11	2016/10/27	15.5	Hol	乳用	発育不良

* Hol: ホルスタイン種 F1: 交雑種 (ホルスタイン種×黒毛和種)

(3) 粘膜病 (MD)

MDはPI牛にのみ発現する致死的な病態であり、急性症例では元気消失、食欲廃絶、水様性下痢を呈し、短時間に死亡する。口腔内粘膜に病変が形成され、中でも食道粘膜の潰瘍は発症牛の特徴的な所見である。MDの発現率は極めて低いと考えられており、2009年以降、本県では50頭以上のPI牛を摘発しているが、MD発症牛は2頭のみである。BVDV感染症は家畜伝染病予防法において届出伝染病として定義されており、牛ウイルス性下痢・粘膜病 (BVD-MD) の名称で記載されている。摘発したMD未発症のPI牛をBVD-MDとして届出すべきか判断が分かれるところであるが、本県では摘発したPI牛もBVD-MDとして報告している。

2. BVDV感染症の診断

本病の診断はウイルス分離やRT-PCRがゴールドスタンダードとされているが、近年市販の抗原ELISAを用いる方法 [4] や牛の毛根を用いた抗原検査方法 [5] が紹介されている。抗原ELISAは手技が簡単で多検体処理能力に優れているが、移行抗体の影響を受けるため子牛の検査等には注意が必要である。表2ではPI牛の血清をBVDV抗体陽性血清で希釈した場合、抗原ELISAで陰性となることを示している。本県では原則、3週間隔をあけてBVDV遺伝子または抗原が検出されることをもってPI牛の確定診断としている。

3. BVDV感染症対策

混合生ワクチン、不活化BVDV混合生ワクチン及び不活化ワクチンが市販されており、BVDV感染

表2 BVDV-2のPI牛血清に2倍階段希釈した抗体陽性血清を混和した際の抗原ELISA結果

	抗体陽性血清			
	牛① (4096)	牛② (1024)	牛③ (16)	牛④ (2048)
	+/-*	該当なし		該当なし
1024	+/-			+/-
512	+/+	+/-		+/-
256	+/+	+/-		+/+
抗KZ-91CP 抗体価 (算定値)	128	+/+	該当なし	+/+
	64	+/+		+/+
	32	+/+		+/+
	16	+/+		+/+
	8	+/+	+/+	+/+
	4	+/+	+/+	+/+
	1	+/+	+/+	+/+

* RT-PCR/抗原ELISAの成績をそれぞれ示す。

括弧内は抗体陽性血清原液のKZ-91CP株に対する抗体価を示す。

抗原ELISAで陰性を示したものを四角で囲んで示す。

症等の呼吸器病対策に使用されている。近年、国内ではBVDV-1b及び2aが中心に分離されており [6]、接種ワクチンと遺伝子型が異なると感染防御、特に子宮内感染を防ぐことは難しい。またBVDV-1aと1b亜型間において血清学的性状に差があることが知られているが [7]、国内にはBVDV-1bを含む生ワクチンはない。ワクチン接種はBVDV感染予防に有効であるが、PI牛の産出を完全に防止できないため、本病の清浄化にはウイルスをまき散らすPI牛の摘発淘汰が最も重要であると考えられる。

4. 鳥取県における清浄化対策

鳥取県では県内の公共育成牧場へBVDV-2のPI牛が導入されたため、育成牧場内でBVDV-2が流行し、多くの牧場感染由来のPI牛が摘発された。

このため、感染源となった育成牧場の清浄化対策、入牧前の BVDV 検査及び接種ワクチンの変更、牧場内で摘発された PI 牛と同居していた妊娠牛の産子の検査を実施した。さらに摘発 PI 牛の円滑な淘汰による蔓延防止対策を実施するため、県独自の淘汰助成制度を整備した。これらの取り組みを開始した 2012 年から 2015 年までの間に 22 頭もの育成牧場関連 PI 牛が摘発され、育成牧場の清浄性は維持されている。

2016 年には県外の育成牧場 (A 牧場) へ預託していた牛の産子から 2 頭の PI 牛が摘発され、その後の調査で同時期に同じ A 牧場へ預託されていた牛の産子からさらに複数の PI 牛が摘発された。これらの PI 牛から分離された株は BVDV-1c に分類され (図 2)、高い相同性を示したため、A 牧場における同一株による BVDV の流行が強く疑われた。このように県外導入牛 (その産子を含む) が県内への BVDV 侵入リスクとなる場合があるため、県外導入牛の監視を強化しているところである。これらの事例及び本県での清浄化対策についての詳細は過去の報告 [4, 8] を参考にされたい。

5. おわりに

現在、国による PI 牛淘汰補助を始めとする対策が開始され、国内では本病の蔓延防止対策がスムーズに実施できる体制が整いつつある。本病の清浄化には農場を始めとする関係者の BVD についての意識を啓発し、国や他の地域と連携しながら、地域的な対策から全国的な対策へと繋げていくことが重要

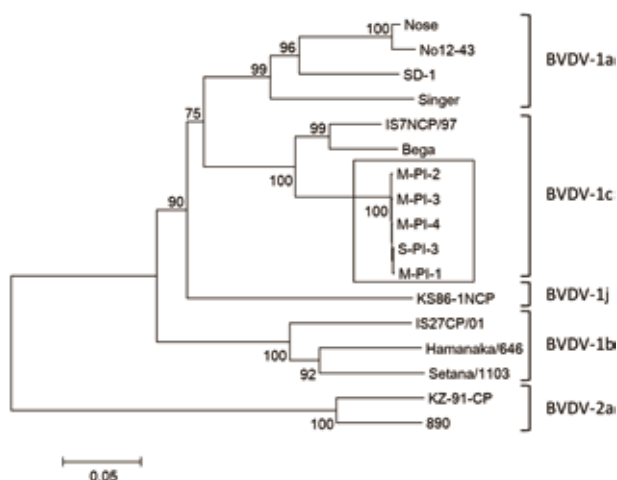


図 2 A 農場の預託産子から分離された BVDV の分子系統樹。該当ウイルス株を四角枠で囲んで示す。

と考える。

引用文献

1. Mao L, Li W, Yang L, Wang J, Cheng S, Wei Y, Wang Q, Zhang W, Hao F, Ding Y, Sun Y, Jiang J: Primary surveys on molecular epidemiology of bovine viral diarrhoea virus 1 infecting goats in Jiangsu province, China, *BMC Vet Res*, 12, 181 (2016)
2. Kozasa T, Tajima T, Yasutomi I, Sano K, Ohashi K, Onuma M: Relationship of bovine viral diarrhoea virus persistent infection to incidence of diseases on dairy farms based on bulk tank milk test by RT-PCR, *Vet Microbiol*, 106, 41-47 (2005)
3. 田島誉士: 牛ウイルス性下痢ウイルス感染症, *日獣会誌*, 65, 111-117 (2012)
4. 増田恒幸, 足羽朋子, 山里比呂志, 亀山健一郎: 新たに市販された抗原 ELISA を用いた牛ウイルス性下痢ウイルス検査の検証, *日獣会誌*, 69, 187-191 (2016)
5. 福成和博, 八重樫岳司, 亀山健一郎: 毛包を用いた免疫ペルオキシダーゼ法による牛ウイルス性下痢ウイルス持続感染牛の簡易検出法, *日獣会誌*, 71, 179-184 (2017)
6. Abe Y, Tamura T, Torii S, Wakamori S, Nagai M, Mitsuhashi K, Mine J, Fujimoto Y, Nagashima N, Yoshino F, Sugita Y, Nomura T, Okamatsu M, Kida H, Sakoda Y: Genetic and antigenic characterization of bovine viral diarrhoea viruses isolated from cattle in Hokkaido, Japan, *J. Vet. Med. Sci*, 78, 61-70 (2016)
7. Nagai M, Ito T, Sugita S, Genno A, Takeuchi K, Ozawa T, Sakoda Y, Nishimori T, Takamura K, Akashi H: Genomic and serological diversity of bovine viral diarrhoea virus in Japan, *Arch Virol*, 146, 685-696 (2001)
8. 増田恒幸, 黒田萌黄, 岩尾 健, 池本千恵美, 小谷道子, 増田康充, 亀山健一郎, 迫田義博: 県外預託牛の産子から分離された牛ウイルス性下痢ウイルスの疫学調査とその清浄化に向けた取り組み, *日獣会誌*, 70, 575-579 (2017)

ヒトRSV ワクチン開発から学ぶ事

加藤 篤

文献紹介の意図

ヒトRSウイルス感染症は重要な疾病であるにもかかわらず、未だにワクチン開発に成功していない疾病である。しかし、光明が見え始めている。世界中で行われているヒトRSワクチン開発の現状を紹介したい。

我が国ではヒトRS (respiratory syncytial) ウイルス (hRSV) によって引き起こされる急性呼吸器感染症 (RSウイルス感染症) が毎年冬期に小児を中心に流行し、生後1ヶ月以上1歳未満の乳幼児に重度の肺炎を引き起こし、小児の死亡原因の6.7%を占めるとされている。3歳までにほとんどの子供がhRSVに感染して抗体陽性になるが、その後も何度か再感染を繰り返す。再感染時に重症化することは少ない。ただし、介護が必要な高齢者の感染は健康へのリスクが高い。RSVは呼吸器管 (respiratory tract) に感染し多核融合細胞 (syncytium, 合胞体) を形成することから、この名前が付けられた。我が国では英語頭文字がアルファベットのままウイルス名となっている。ちなみに中国でRSウイルスは呼吸気道合胞体ウイルスと呼ばれている。

世界保健機関 (WHO) の試算では毎年世界中で3千4百万人の子供がhRSVに感染して下気道炎を起こし、そのうち3百万人は重症化して入院治療が行われており、とりわけ低所得国とされる国々では6万6千人から23万4千人の子供がhRSV感染により死亡し、多くの損失を出しているとしている。そのためWHOはhRSVの予防治療薬の開発を最重要課題の一つとして位置づけ、世界に向けて取り組みの強化を訴えている。現在に至るまで多くの試みがなされてきたが、未だ有効なhRSVワクチンは実用化されていない。唯一承認された予防・治療薬がヒト化モノクローナル抗体製剤Palivizumab (Synagis) である。この薬はたいへん高額であり、我が国では保険適応となる対象が早産児、慢性肺疾患児童、先天性心疾患児童のハイリスクグループに

限られている。本総説は最近 *Lancet Infect. Dis* [1] に掲載されたhRSVワクチンに関する論文をもとにまとめたものである。

hRSVはヒトにのみ感染し、他の動物に病気を起こすことはない。A型とB型の二つがあり、二つの型が同時期に重なって流行する特徴をもつ。A型インフルエンザウイルスも冬期に流行し、毎年抗原的に若干異なったウイルスが流行する傾向があるが、hRSVもA型インフルエンザウイルス程でないが、多少の抗原変異を起こしている。hRSVの近縁にウシRSウイルス (bRSV) がある。こちらは既にワクチン開発が成功しており、日本国内でもbRSVワクチンを含むウシ混合不活化ワクチン (3社) とウシ混合生ワクチン (1社) が販売されている [2]。一方、hRSVワクチンは1960年代に米国で検討された。ホルマリンで不活化したhRSVを2ヶ月から7歳の子供に対して1から3ヶ月の間隔で2から3回ワクチン接種を行う臨床試験が行われた。hRSVの流行期に試作ワクチンを接種し、接種群と未接種対照群を比較したが、両群でRSVの感染率に差が認められなかった。それどころか、ワクチン接種前に抗体を持たなかった試験者は、試作ワクチンを接種した事によりかえって流行時にRSVに感染すると症状が悪化 (enhanced respiratory disease, ERD) し、ワクチン非接種者に必要だった病院治療が5%だったのに対してワクチン接種者は80%に達し、死亡者も出してワクチンの開発は失敗に終わった [3]。ワクチンを接種するとなぜERDが起きるのかについては、不活化抗原によりウイルス抗原とアフニティーが低い抗体が誘導され、それらがhRSV感染時にTh2ヘルパー細胞に偏った免疫反応、すなわち過剰なサイトカイン産生を誘導し、炎症反応を引き起こすとの説があるが、hRSVがヒトにしか病気を起こさず適当な動物実験モデルが存在しないため、明確な答えは出されていない。hRSVワクチンと同様にbRSVのワクチンを開発中にもERDが起きたことが報告されているが、bRSVではワクチン化が可能でhRSVでは困難な理由については明

らかになっていない。

RSVは一本鎖のマイナス極性のRNAをゲノムとして持つエンベロープウイルスである。当初RSVはモノネガウイルス目のパラミクソウイルス科に分類されていたが、多くのメタニューモウイルスがRSVの仲間として発見されたのに伴い、近年これらの仲間と一っしょにニューモウイルス科として独立し、新たにRSVはオルソニューモウイルス属、メタニューモウイルスはメタニューモウイルス属として新分類された(図1) [4]。RSVには、hRSVとbRSVに加えてマウスニューモウイルス(MPV)の3種類が知られている。bRSVの近縁の仲間としてヤギ、羊のRSVが、MPVの仲間として犬の呼吸器ウイルスが報告されている。RSVゲノムには10個の遺伝子がコードされ、その遺伝子の数と位置によりモノネガウイルス目の分類がなされている(図1)。このうち、ウイルスの宿主細胞への接着に関わるのがH、HN、Gで示された糖タンパク質遺伝子であり、宿主細胞との膜融合に関わるのがF(fusion)で示されたFタンパク質遺伝子である。モノネガウイルスによって異なるがこれら二つのタンパク質に対する抗体の両方、あるいはどちらか一方にウイルス中和能を有するエピトープが含まれている。hRSV用抗体製剤Palivizumabの標的はFタンパク質である。RSウイルスのF遺伝子の相同性をオルソ

ニューモウイルス属内で比較するとhRSVのA型とB型で81%、hRSVのA型またはB型とbRSVで76~75%、MPVとでは50%程度になる。

hRSVのワクチン、治療薬の開発は非営利NGOであるPATH(Program for Appropriate Technology in Health)のホームページに前臨床、臨床試験の段階毎に掲載され[5]、不定期的にリストが更新されている(図2)。2018年7月16日時点で不活化ウイルスワクチンの開発が1件、生(遺伝子組み換えキメラ)ワクチンの開発が11件、粒子固定及び粒子状ワクチンが9件、サブユニットワクチンが10件、核酸ワクチンが2件、組換えウイルスベクターワクチンが4件あることが示されている。このリストから臨床試験段階のワクチンが18件、モノクローナル抗体製剤が2件あることが判る。ちなみに2015年12月15日時点のリスト[6]で第二相段階にあったGlaxoSmithKline社の高齢者用、母子免疫用RSV Fサブユニットワクチン、第三相段階にあったNovavax社の高齢者用粒子固定RSV Fワクチンの開発は中止されリストから削除された。hRSVワクチン開発の困難さを物語っている。

hRSVのFタンパク質はPalivizumabの標的であることから精力的に研究されている。Fタンパク質はウイルス粒子表面で3量体を形成し、ウイルスエンベロープ膜と宿主細胞膜を融合させてウイルスゲ

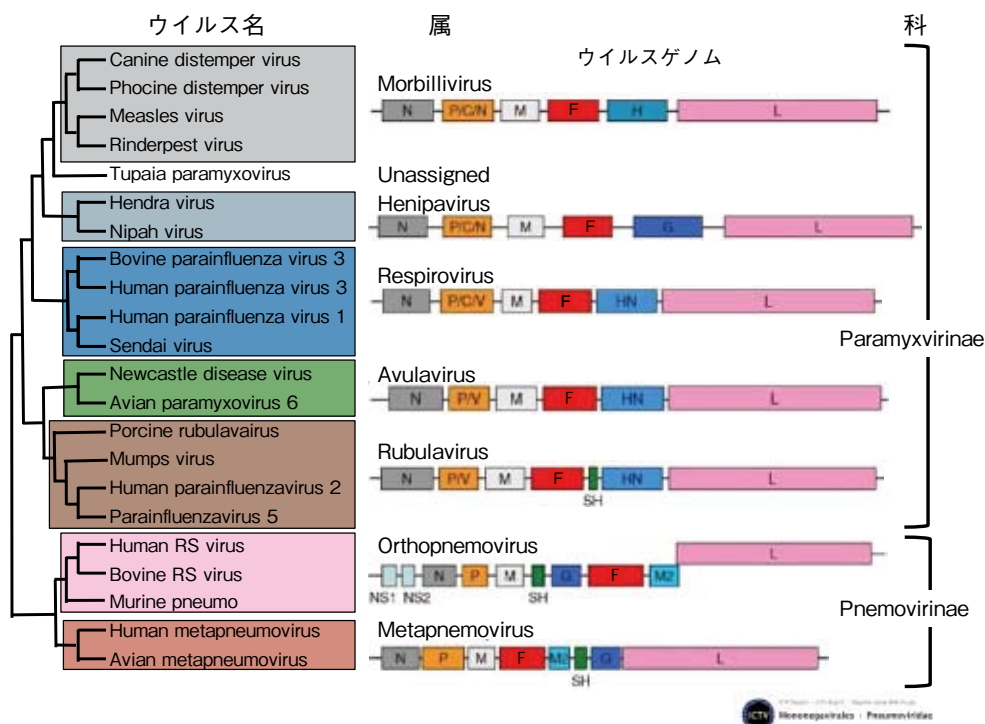


図 1

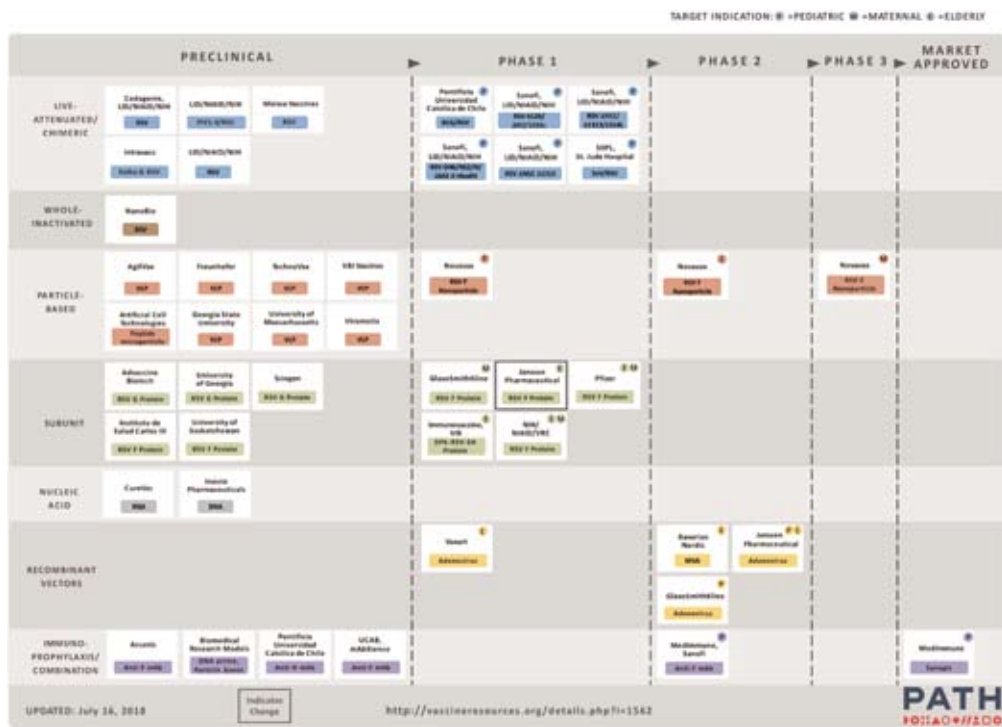


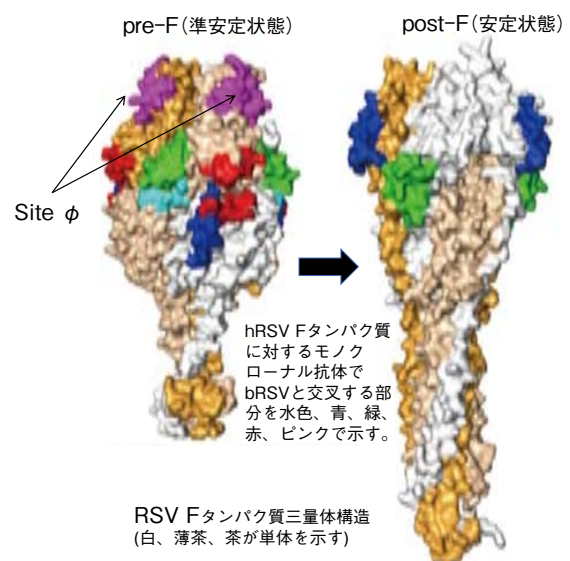
図2 hRSV ワクチン、抗体製剤開発段階一覧

ノムを宿主細胞に注入する重要な役割を担っている。2013年 Science 誌に興味深い論文が発表された [7]。hRSV F タンパク質はウイルスエンベロープ表面で準安定状態 (prefusion, pre-F) をとっているが、宿主細胞に作用せずとも自然に構造変化を起こし安定状態 (postfusion, post-F) になること、この構造変化により F タンパク質上の最も重要な中和エピトープと言われる site ϕ を含む多くのエピトープが消失することが示された (図3)。加えて、構造的解析を行い pre-F 構造を安定化する改変を行って、これを抗原とすると効率的に中和抗体が誘導できることを示した。hRSV F タンパク質が容易に post-F になるという性質が不活化 hRSV ワクチンの開発を困難にしていた原因であったのであろう。この発見を契機として F タンパク質を標的としたワクチンの開発は pre-F という新しい目標が示され拍車がかかった。

hRSV はヒトにのみ病気を起こすウイルスであるが、マウス、コットンラット、霊長類をモデル動物とした hRSV の感染病理学的研究が行われている [8]。しかし、これらの動物ではヒトの病気の一部が再現されているにすぎず、モデル動物を用いた hRSV ワクチンの開発には限界が指摘されている。そこで注目されているのが近縁の bRSV と牛を用いた感染実験研究である。bRSV と hRSV の F タンパ

ク質の相同性はアミノ酸レベルで 80% 以上あり、hRSV の F タンパク質に対するモノクローナル抗体の多くが bRSV の F タンパク質とも交差する。bRSV を含むウシ混合不活化ワクチンは既にワクチンとして実績があるが、hRSV の F タンパク質で発見された pre-F から post-F への構造変化が bRSV でも起きており、pre-F 型ワクチンを使うと従来型よりも効果が高いのか否かが注目される。

昨年、興味深い報告があった [9]。筆者らは bRSV の F タンパク質遺伝子に pre-F の構造が安



【引用文献9の図を改変】

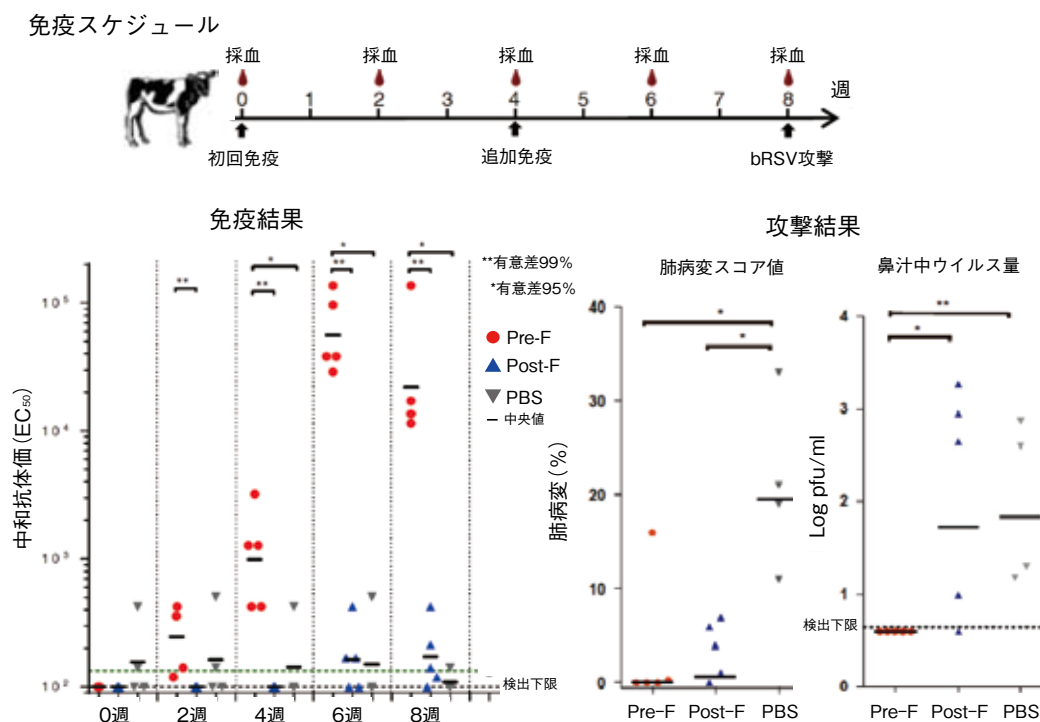
図3

定化する改変を施し、細胞で発現させて培養液中から回収できるように工夫した。対照として構造部分は未改変であるが、同じ様に培養液から回収できるようにしたFタンパク質を post-F とし、それぞれ 50 μ g を Montanide ISA 71G アジュバントと混合して5頭の子牛に筋肉内注射した(図4上)。陰性対照としてPBS接種群4頭を設けた。接種前血清からPBS接種群の4頭中2頭に母牛からと思われるbRSVに対する中和抗体が認められたが、他は陰性であった。pre-F接種群では2週目で中和抗体陽性の牛が2頭、4週目で5頭全部が陽性になった。一方post-F接種群で4週目でも中和抗体陰性であった。4週目で初回と同量を追加免疫すると、pre-F接種群は6週目で中和抗体価がさらに上昇した。post-F接種群も6週目で3頭が陽性になり、bRSVではpre-Fに比べて低い(およそ1/100)もののpost-Fでも中和抗体が誘導できることが示された(図4左)。8週目に全頭bRSV Snook株 10^4 pfuで経鼻感染させて攻撃し、感染6日目に安楽殺した。6日目の肺病変を比較したところPBS接種群で病変が強かったのに比べて、pre-F接種群もpost-F接種群も軽微な病変に留まっており、ERDも起こしていなかった。一方、鼻汁中のウイルス量は、pre-F接種群ではほぼ完全に抑えられているのに

対して、post-F接種群はPBS接種群と比べてもあまり大差がなく、抑制効果が少なかった(図4右)。この結果、bRSVのpost-Fワクチンは病気の程度(肺病変)を抑える効果があるが、ウイルス排泄(鼻内ウイルス量)には効果が薄いことが示された。この結果は、bRSVにおいてもpre-Fは非常に有効なワクチンとなり得る事を示している。近縁のbRSVで良好な成績が得られたことから、Fタンパク質を標的としたヒト用RSワクチンの実用化も近いと推測される。

所感

産業動物用ワクチンは経済性の観点から単価を抑える必要があり、製品開発に大きな冒険ができない制約がある。しかし、一方で本来の宿主を使って大胆な仮説に基づいた感染実験が可能である。bRSVは世界中のウシの群れに感染していると言われており、そもそも1970年にhRSV近縁のウイルスとして我が国から報告されたウイルスである[10]。bRSVワクチンを更に有効なものにし、ヒト用ワクチンに革新をもたらす様な獣医領域からのチャレンジに期待したい。



【引用文献9の図を改変】

引用文献

1. Mazur N, Higgins D, Nunes MC, Melero JA, Langedijk AC, Horsley N, Buchholz UJ, Openshaw PJ, McLellan JS, Englund JA, Mejias A, Karron RA, Simões EA, Knezevic I, Ramilo O, Piedra PA, Chu HY, Falsey AR, Nair H, Kragten-Tabatabaie L, Greenough A, Baraldi E, Papadopoulos NG, Vekemans J, Polack FP, Powell M, Satav A, Walsh EE, Stein RT, Graham BS, Bont LJ : The respiratory syncytial virus vaccine landscape : lessons from the graveyard and promising candidates, *Lancet Infect. Dis*, 18, 30298–30295 (2018)
2. 動物用ワクチン利用の手引き (牛用ウイルスワクチン編) 公益社団法人日本動物用医薬品協会 平成 30 年 3 月
3. Dudas RA, Karron RA : Respiratory syncytial virus, *Clin. Microbiol. Rev*, 11, 430–439 (1998)
4. ICTV Report, Available at <https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/pneumoviridae> [accessed Aug. 31. 2018]
5. PATHRSV vaccine and mAbs snapshot, Available at <<http://vaccineresources.org/details.php?i=1562>> [accessed Sep.18.2018]
6. Neuzi KM : Progress toward a respiratory syncytial virus vaccine, *Clin. Vaccine Immunol*, 23, 186–188 (2016)
7. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, Zhang B, Chen L, Srivatsan S, Zheng A, Zhou T, Graepel KW, Kumar A, Moin S, Boyington JC, Chuang GY, Soto C, Baxa U, Bakker AQ, Spits H, Beaumont T, Zheng Z, Xia N, Ko SY, Todd JP, Rao S, Graham BS, Kwong PD : Structure-Based Design of fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus, *Science*, 342, 592–598 (2013)
8. Sacco RE, Durbin RK, Durbin JE : Animal models of respiratory syncytial virus infection and disease, *Curr. Opin. Virol*, 13, 117–122 (2015)
9. Zhang B, Chen L, Silacci C, Thom M, Boyington JC, Druz A, Joyce MG, Guzman E, Kong WP, Lai YT, Stewart-Jones GBE, Tsybovsky Y, Yang Y, Zhou T, Baxa U, Mascola JR, Corti D, Lanzavecchia A, Taylor G, Kwong PD : Protection of calves by a prefusion-stabilized bovine RSV F vaccine, *npj Vaccines*, 2, 7 (2017), doi : 10.1038/s41541-017-0005-9
10. Inaba Y, Tanaka Y, Sato K., Ito H., Omori T : Nomi virus, a virus isolated from an apparently new epizootic respiratory disease of cattle. *Jpn J Microbiol.* 14, 246–248 (1970)

文献紹介

アルビノモルモットにおける 牛パラインフルエンザウイルス 3 型 遺伝子型 C を用いた弱毒ワクチン候補株の評価

篠原みなみ

Evaluation of an attenuated vaccine candidate based on the genotype C of bovine parainfluenza virus type 3 in albino guinea pigs

Journal of Integrative Agriculture

Volume 16, Issue 9, September 2017, Pages 2047–2054

はじめに

牛呼吸器病候群 (BRDC) はウシの年齢を問わず発生し、治療費の増加や生産性の低下など、牛産業界で最も経済的被害が大きな疾病として知られて

いる。BRDCは様々な要因が複雑に絡み合うが、その要因の一つである牛パラインフルエンザウイルス3型(BPIV3)は単独感染で呼吸器症状を引き起こすことに加え、他の細菌やウイルスとの複合感染によって重症化する場合があります、発症予防が重要視されている。BPIV3の遺伝子型はA、B、およびCに分類されており、これまで日本では遺伝子型Aのみが検出されていたが、2012年に呼吸器病発症牛から初めて遺伝子型Cが分離された。しかし、遺伝子型Aに比べて遺伝子型Cに関する報告はまだ少なく流行状況や病原性など未だ不明な点が多い。今回はBPIV3遺伝子型Cをモルモットに実験感染させ、モルモットが実験動物モデルとして理想的な動物であることを示し、また生ワクチン候補株の評価を行った論文を紹介する。

概要

BPIV3は、若齢牛と成牛の両方で重要な呼吸器病原体の1つであり、世界中のウシで認められている。BPIV3は中国では2008年に最初に報告され、山東省にて分離された株のうち4株が遺伝子型C(BPIV3c)であった。また、更なる調査により、中国のウシではBPIV3c感染が一般的であることが判明した。BPIV3は、遺伝的および系統学的解析に基づいて、遺伝子型A、BおよびCに分類されている。加えて、血清学的調査の結果でもBPIV3感染が中国で広まっていることが示されているものの、中国にはBPIV3予防のためのワクチンは存在しない。本研究では、BPIV3c SD0835株をMadin-Darby bovine kidney (MDBK)細胞で209代目まで連続継代培養し、病原性を減弱させた株をワクチン候補株として、モルモットに免疫した。その結果、2回のワクチン接種が、Tリンパ球の増殖と同時に優れた血清中和抗体を誘導し得ることを明らかにした。ワクチン接種されたモルモットは、病原性を有するBPIV3c SD0835株の低継代株での攻撃に対して防御を示した。ワクチン接種群の末梢血単核球(PBMC)中のT細胞の割合が免疫後に増加した。ワクチン接種群と対照群の両群で攻撃後2日目にT細胞が減少したが、ワクチン接種群のうち4匹のT細胞の減少は、対照群のものに比べて緩やかであった。これらのデータは、効果的なワクチン候補とし

て弱毒化継代株の更なる研究の必要性を示すものである。

1. 序論

ウシのパラインフルエンザウイルス3型(BPIV3)は、若齢および成牛において最も重要な呼吸器病原体の1つとして認識されており、牛呼吸器症候群(BRDC)発生に関与している。近年、中国北部の3州で、中和試験によりBPIV3の抗体陽性率が高いことが確認され、陽性率は91%に達した。これは高レベルのBPIV3感染が中国で起こっていることを示している。BRDCは一般に「輸送熱」に関連しているとされ、古典的な臨床症状は、鼻汁排出、眼漏、発咳、食欲不振、発熱、呼吸困難であり、時に下痢を起こす。BRDCは依然として世界的に大きな問題であり、牛肉産業と酪農産業で大きな経済的損失を引き起こしている。

BPIV3は世界中のウシに分布している。2008年にはオーストラリアで7株が分離され、そのうち4株は他の3つの株およびこれまでに報告されていたBPIV3株と遺伝学的に異なることが報告された。この4株は遺伝子型B(BPIV3b)と分類され、残りの3株および既存株は遺伝子型A(BPIV3a)と分類された。一方、2008年以前では中国でのBPIV3検出および分離の報告はされておらず、2008年に中国山東省の呼吸器疾患牛から採取した鼻腔スワブから初めて検出され、遺伝学的分析をしたところ、これらの株はBPIV3の遺伝子型AおよびBと大きく異なり、遺伝子型C(BPIV3c)に分類された。その報告の直後、アルゼンチン、韓国、日本、アメリカを含む多くの国でウシからのBPIV3cの分離が報告された。更なる調査で、BPIV3c感染は中国で一般的に認められていることが判明した。

BPIV3c SD0835株の最初の分離後、SD0835株の病原性に関する研究はBALB/cマウスおよびアルビノモルモットで行われている。SD0835株の病原性はBALB/cマウスよりもモルモットの方が強く、モルモットでは仔牛に野外分離株を実験感染させた時に認められる臨床症状および肉眼的肺病変を引き起こした。これらの知見は、モルモットがBPIV3の病原性やワクチン効果を評価するための理想的な実験動物感染モデルであることを示唆している。ま

た、その間に BPIV3c SD0835 株を MDBK 細胞で約 200 回継代培養して弱毒 BPIV3c ワクチン候補株を作出し、モルモットにおいて 209 代目の毒性は減少していることが確認された。現在、中国では市販の BPIV3 ワクチンは入手できず、ウシの BPIV3 感染予防のための効果的なワクチンを開発する必要がある。本研究の目的は、モルモットにおける弱毒化ワクチン候補として 209 代連続継代された BPIV3 SD0835 株の有効性を評価することである。

2. 材料と方法

2.1. 細胞とウイルス

MDBK 細胞は 10%ウシ胎仔血清 (FBS) を添加した最小必須培地 (MEM) を用いて 37°C にて培養した。BPIV3c SD0835 株を単層となった MDBK 細胞にて 209 代継代して弱毒化 BPIV3 株 (BPIV3-F209) を作出した。この BPIV3-F209 ($10^{8.3}$ TCID₅₀/mL) をワクチン株候補として使用した。

2.2. 動物およびワクチン接種手順

合計 14 匹の SPF 環境で生育したメスのアルビノモルモット (実験開始時に体重約 200 g) を市販の育種業者から購入し、標準飼料および水を自由に与え、十分に換気されたケージ内で個別に飼育した。無作為に 2 つのグループに群分けし、各グループ 7 匹とした。すべての動物実験手順は、中国黒龍江省実験動物管理局によって承認された。BPIV3-F209 は、MEM を用いて $10^{5.3}$ TCID₅₀/mL に調整した。ワクチン接種群は、調整した 200 μ L のウイルス液を前肢に筋肉内注射し、3 週間後に再度接種した。対照動物には、非感染 MDBK 細胞の培養上清を同

量注射し、3 週間後に再び接種した。試験スケジュールを図 1 に示す。

2.3. 攻撃

2 回目ワクチン接種後 3 週目に、全てのモルモットを 10% 抱水クロラールの腹腔内注射により麻酔し、200 μ L ($2 \times 10^{7.0}$ TCID₅₀/mL) の BPIV3 SD0835 株の低継代株 (継代 2 代目) を鼻腔内接種した。

2.4. ワクチン接種および攻撃後の臨床症状の評価および病理学的検査

本試験では、モルモットの活動レベル、覚醒状態、身体状態、および呼吸器疾患の臨床症状について観察した。直腸温度は、1 回目および 2 回目のワクチン接種後 1 週間継続して毎日記録し、攻撃の 1 日前から試験の終了までを毎日記録した。以前の研究で、BPIV3c の実験感染後 2 日目または 3 日目で、肺および気管で高いウイルス力価が確認されていたため、今回の実験では各群 4 匹のモルモットを攻撃後 2 日目に剖検した。各群の残り 3 匹は攻撃後 14 日目に剖検し、それぞれの肺の肉眼病変を観察し、評価した。

2.5. BPIV3 のウイルス分離およびウイルス力価測定

モルモットの肺および気管の一部を無菌的に採取し、それぞれを 1.5 mL のエッペンドルフチューブに入れ、それぞれのチューブに 0.75 mL の MEM を加えて乳剤を調製した。乳剤は 2 回凍結融解後に低速遠心分離によって得られた上清を回収し、-70°C で保存した。ウイルス分離およびウイルス含有量測定には MDBK 細胞を使用した。

2.6. 中和試験

試験期間中の中和抗体価を測定するために、モルモットの血液試料を、1 回目ワクチン接種時、1 回目ワクチン接種後 21 日目、42 日目および攻撃後 14

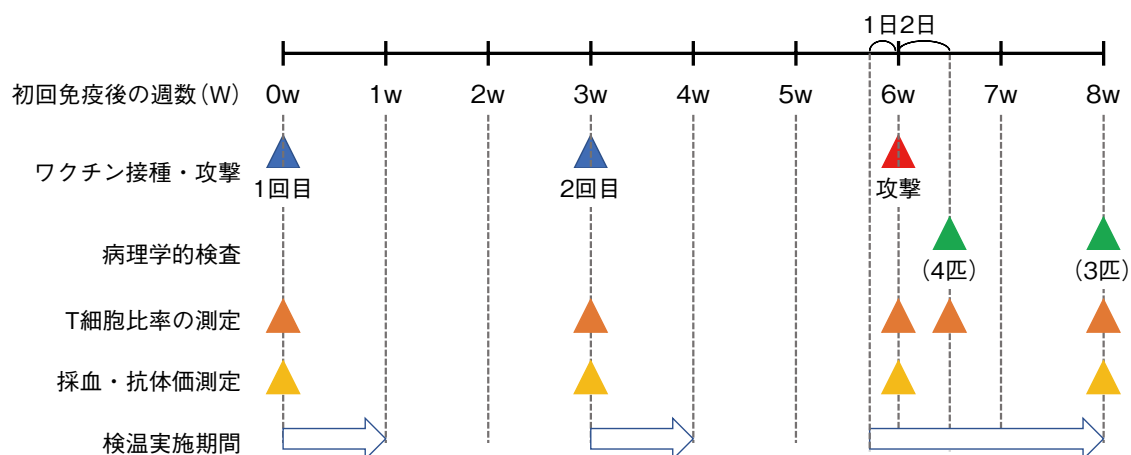


図 1 試験スケジュール

日目に心臓穿刺により採血し、実施した。

2.7. 免疫期間中および攻撃後の T 細胞の応答

1 回目ワクチン接種時、1 回目ワクチン接種後 21 日目、42 日目および攻撃後 2 日目と 14 日目に採取した抗凝固処理を施した血液試料を用いて、末梢血単核細胞 (PBMC) 中の T 細胞の比率を測定した。本測定には 1.5 mL の血液が必要であり、採血による死亡を回避するため、各群のモルモット 3 ~ 4 匹から心臓穿刺により採血した。PBMC をリンパ球分離培地を用いて血液サンプルから分離し 1.5 mL のエッペンドルフチューブ中にて 1 mL の洗浄溶液で 2 回洗浄した。1,500 × g で 5 分間遠心分離することにより PBMC を沈殿させ、100 μL の PBS で再懸濁した。抗 CD4 抗体および抗 CD8 抗体の各 10 μL を PBMC 懸濁液に添加し、遮光して室温で 30 分間インキュベートした。反応後に PBMC 懸濁液サンプルを 1 mL の洗浄溶液で 2 回洗浄した後、遠心分離により沈殿した PBMC を 500 μL の PBS で再懸濁し、フローサイトメトリーによりモルモットの T リンパ球サブグループを検出し分析した。

2.8. 統計分析

Graphpad Prism Software を用いてデータを分析した。試験群間の T 細胞サブグループの平均パーセンテージをスチューデントの t 検定を用いて比較した。差異は、P 値が 0.05 未満である場合に有意とみなした。

3. 結果

3.1. ワクチン接種後と攻撃後の臨床症状

ワクチン接種群、対照群共に 42 日間の免疫期間中に臨床症状は示さず、両群の直腸温は正常範囲であり、38.7 ~ 39.3°C であった。攻撃後 24 時間でワクチン接種群の 7 匹全てが高熱 (≥ 39.5°C) を示したが、攻撃後 2 日目には正常に戻り、以降は上昇しなかった。一方、対照群のうち 2 匹は攻撃後 2 日目に直腸温の異常を示し、1 匹は 39.7°C の高熱がその後 1 週間持続した。残る 1 匹は攻撃後 2 日目に 37.2°C を示し、この個体は攻撃後 2 日目に剖検した。更に、対照群のうち 2 匹のモルモットは攻撃後 2 日目に死亡し、残り 3 匹は臨床症状を示さなかった。これに対して、ワクチン接種群は 1 匹も死亡しなかった。従って生ワクチンの候補株は、低継代の

BPIV3 攻撃に対し優れた防御を示すことが明らかとなった。

3.2. 攻撃後の肉眼的病変

攻撃後 2 日目および 14 日目の剖検時に、対照群のモルモットの肺において様々な程度の病変が観察された。攻撃後 2 日目に死亡した 2 匹の各肺葉は、暗赤色化し出血性病変が見られた。攻撃後 2 日目に安楽死させ剖検した 2 匹においては、肺葉の半分程度の領域で硬化が見られた。攻撃後 14 日目でも依然として萎縮性に硬化しており、病変が残存していた。一方、ワクチン接種群では攻撃後 2 日目および 14 日目の肺葉に硬化は見られなかった。

3.3. 攻撃後の肺および気管内のウイルス力価

攻撃後 2 日目に対照群の 4 匹のモルモットを剖検しウイルス力価を測定した。BPIV3 は、4 匹の対照群全ての肺および気管から検出され、ウイルス力価は非常に高く、肺では $10^{5.0}$ TCID₅₀/mL に達し、気管では $10^{4.3}$ TCID₅₀/mL に達する個体も存在した。このうち、攻撃後 2 日目に死亡していた 2 匹の肺および気管から回収したウイルスの力価は、それぞれ肺で $10^{4.3}$ TCID₅₀/mL および $10^{3.4}$ TCID₅₀/mL、気管内で $10^{3.0}$ TCID₅₀/mL および $10^{2.3}$ TCID₅₀/mL であった。攻撃後 14 日目に安楽殺した残りの 3 匹の対照動物の肺および気管サンプルからウイルスは回収されなかった。一方、ワクチン接種群の 4 匹のモルモットも接種後 2 日目に安楽殺したが、1 匹の肺のみからウイルスが回収された。このウイルス力価も非常に低く、10 倍希釈した肺乳剤を 96 ウェルプレートで培養した MDBK 細胞に接種し、細胞傷害効果 (CPE) が 1 つのウェルで観察されたのみであった。攻撃後 2 日目に安楽殺した残りの 3 匹の動物の肺および気管サンプルからウイルスを検出することはできなかった。従って、BPIV3 弱毒ワクチン候補の 2 回接種により、肺および気管内でのウイルス複製が効率的に阻止されることが示された。攻撃後 14 日目に安楽殺したワクチン接種群の組織サンプルからウイルスは検出されなかった。

3.4. ワクチン接種後および攻撃後のウイルス特異的血清中和抗体応答

試験開始前は全てのモルモットの血清中に BPIV3 に対する中和抗体は存在しなかった。ワクチン接種群における中和抗体価は、最初のワクチン接種後 21 日目で 4 ~ 16 倍に増加し、追加免疫後に

128～256倍に増加した。更に、ワクチン群の中和抗体価は、攻撃後14日目に1,024～2,048倍に増加した。一方、対照群では攻撃後14日目に中和抗体価は16～32倍を示した。表1で両群の中和抗体応答を示す。

3.5 PBMC中のT細胞サブグループの動態

Two-Color flow cytometryにて、2つのT細胞表面マーカー（CD4およびCD8）に対する特異抗体で標識したT細胞を検出しPBMC中の全T細胞の存在割合を算出した。ワクチン接種前にはワクチン接種群と対照群との間にT細胞の比率に有意差は認められなかった。ワクチン接種群で、1回目ワクチン接種後21日目に対照群と比較して統計学的に有意に高く、2回目ワクチン接種後も上昇し続けた。一方、対照群は変動が認められなかった。この結果は、モルモットに対する2回のワクチン接種がTリンパ球の増殖に寄与し得ることを示唆した。攻撃後2日目および14日目に安楽殺した際にも、モルモットのPBMC中のT細胞の比率を測定した。両群共にT細胞の比率は攻撃後2日目に低下したが、ワクチン接種群の4匹の比率の低下は対照群に比べ緩やかであった。両群のT細胞の比率は、攻撃後14日目に正常に戻った。表2で両群のT細胞の比率の変動を示した。測定時期は図1内で示している。

を除いて異常は認めなかった。一方、対照動物の臨床症状は、攻撃後の直腸温度の上昇が1週間持続し、更には死亡した。これは、過去のアルビノモルモットにおけるBPIV3cの病原性に関する研究結果と同様であった。攻撃後2日目に行った剖検後の検査において、対照群のモルモットの肺における硬化および無気肺の領域の典型的な肉眼的病変は、ワクチン接種群のものよりも深刻であることが明らかになった。攻撃後14日目に各群の残り3匹を剖検した際には、ワクチン接種群の肺は正常な色調および弾力性を示した一方で、対照群における肺の無気肺および硬化は依然として観察された。

ワクチン接種群の上部気道および下部気道のウイルス力価は、対照群のウイルス力価よりも有意に低く、ワクチン接種により気道におけるBPIV3の複製が抑制されたことを示唆している。同様にBPIV3のヘマグルチニン-ノイラミニダーゼ（HN）タンパク質またはFタンパク質をコードするアデノウイルスで免疫したコットンラットでは、攻撃後3日目のウイルスの複製が阻害されたとの報告がある。また、コットンラットにヒトパラインフルエンザウイルス3型（HPIV3）HNタンパク質を発現する改変ワクチニアウイルスを免疫したところ、肺において3.4 log、鼻甲介で少なくとも4.7 logずつウイルス力価を減少させ得ることを示している。

ウイルス特異的血清中和抗体も、BPIV3-F209でワクチン接種したモルモットで検出された。2回のワクチン接種により、BPIV3に対する中和抗体価は128～256倍に増加した。攻撃前の対照群では中和抗体は観察されなかった。これらの結果は、BPIV3-F209を用いた2回のワクチン接種が、モルモット

4. 考察

この研究では、モルモットにBPIV3-F209（継代209代）を2回投与した場合、病原性を有する低継代のBPIV3による攻撃を防御することを実証した。ワクチン接種群は、攻撃後1日以内の一時的な発熱

表1 ワクチン接種後および攻撃後のウイルス特異的血清中和抗体価

測定時期	1回目ワクチン接種前	1回目ワクチン接種後3週目	2回目ワクチン接種後3週目(攻撃前)	攻撃後14日目
ワクチン接種群	陰性	4～16倍	128～256倍	1,024～2,048倍
対照群	陰性	陰性	陰性	16～32倍

表2 末梢血単核細胞中のT細胞比率の変動

測定時期	1回目ワクチン接種前	1回目ワクチン接種後3週目	2回目ワクチン接種後3週目(攻撃前)	攻撃後2日目	攻撃後14日目
ワクチン接種群	正常	増加	増加	減少	正常
対照群	正常	正常	正常	著しく減少	正常

トにおいて優れた血清中和抗体応答を誘発し得ることを示した。更に、ワクチン接種群の攻撃後14日目でも中和抗体価の有意な上昇が観察され、2回のワクチン接種により免疫記憶が形成され二次応答が起こっていることが示された。

これまでに BPIV3 ワクチンで免疫した動物における T 細胞サブグループの動態および比率に関する研究は殆どない。この研究では、モルモットにおける PBMC 中の T 細胞の比率を調査した結果、ワクチン接種群の T 細胞の比率は、1 回目免疫後 21 日目および 42 日目の対照群と比較して、各々統計学的に有意に上昇していた。これは、弱毒化された BPIV3c ワクチン候補株を用いたモルモットへの 2 回のワクチン接種が、リンパ球の増殖に参与し得ることを示している。一方、低継代の BPIV3 は、攻撃後 2 日目にワクチン接種群および対照群の両群で T 細胞サブグループの割合が低下することが特徴的であった。ヒトメタニューモウイルス感染マウスでもこれと同様の結果が報告されている。その研究では、急性ウイルス性呼吸器感染が疲弊した CD8 陽性 T 細胞を急速に誘導することを示した。ナイーブ T 細胞は、免疫応答時に重要な役割を果たすヘルパー T (Th) サブグループに分化することができる。しかし、T 細胞サブグループに対する BPIV3 感染の影響に関する研究はほとんどなく、HPIV3 に関連する細胞性免疫応答に関する研究は少ない。HPIV3 は、活性化した T 細胞に感染することから T 細胞の増殖を阻害する可能性がある。従って、HPIV3 は T 細胞の機能に著しく影響を与えることで、HPIV3 感染に関連する免疫記憶を阻害し、リンパ球増殖活性の低下を誘導することが指摘された。更に、ノトバイオット仔牛における CD8 陽性 T 細胞の抑制は、BRSV 感染後のウイルス排出の持続期間の延長に参与し、CD4 陽性 T 細胞の抑制はより深刻な臨床症状を引き起こした。これらの研究は、抗ウイルス免疫における T 細胞サブグループの重要性を示したが、強毒 BPIV3 の攻撃後の T 細胞サブグループの一時的な減少のメカニズムは不明であり、更に検討する必要がある。

ワクチン効果を検証するための実験動物モデルは、低コストであることや個体差が少ない点など多くの利点がある。ウシの BPIV3 血清陽性率が非常に高く、抗体陰性牛の選抜が非常に困難な中国では特に

有用であると言える。遺伝子型 C の BPIV3 SD0835 株の最初の分離以来、BPIV3c の病原性に関する研究は BALB/c マウスおよびモルモットにおいて行われ、モルモットは BPIV3c を鼻腔内接種した後に観察可能な臨床徴候および肉眼的病変を示す理想的な動物モデルであることが示された。一方、BRDC は複数の因子が関与しており、抗体陰性牛において BPIV3 の弱毒生ワクチンの候補を評価することは難しいと考えられることから、SPF モルモットにおける実験的感染の実施が推奨される。以前、ウシおよびモルモットを用いた牛ウイルス性下痢ウイルス (BVDV) ワクチンの評価が行われ、後者の動物モデルがウシの代替動物となることが示された。更に、モルモットは牛伝染性鼻気管炎 (IBR) ワクチンの評価を行う場合でも信頼性の高いことが報告され、IBR 抗体陰性ウシの発見やコストの大幅削減など多くの問題を軽減した。また、BPIV3 においてもモルモットモデルでの検証が行われ、既に評価も終了している。これらの報告から、モルモットが BPIV3 の候補ワクチンを評価するための理想的な動物モデルと考えることは合理的であり、モルモットにおける高継代 BPIV3 による弱毒化ワクチンの効果を評価することが可能となり、免疫賦与効果と感染防御効果が確認された。

5. 結論

この研究では、BPIV3-F209 が弱毒ワクチン開発のための有力な候補となり得ることを示した。BPIV3-F209 をモルモットに 2 回接種することにより、病原性を有する低継代 BPIV3 攻撃に対し、肺および気管において BPIV3 の複製を抑制し、強力な血清中和抗体応答ならびに T リンパ球の増殖を誘導することにより、感染を防御し得る。加えて、本研究は、SPF アルビノモルモットが、BPIV3c SD0835 株を由来とした弱毒ワクチン候補株の免疫原性および防御効果を評価するための理想的なモデル動物であり、ウシの代替動物となることを示した。

所感

ウシのワクチン開発における実用的な研究だと感じた。実験動物としてのウシの使用は、スペースや

コストの問題により維持が困難であること、また個体差が大きく実験結果にブレが生じやすいことなど問題点が多い。したがって、より円滑に研究を進めるためには、可能な限りウシ以外の代替動物での試験実施が求められる。本文献で用いられたモルモットはコストの点でも飼育管理の容易さの点でも優れており、理想的なモデルと言える。また、モルモットであれば容易に SPF 動物を使用することができ、微生物学的な側面から実験結果を保証することができる。以上のことから本文献は大動物の代替動物モ

デルを示している有用な報告と言えるだろう。

BPIV3c は日本では 2012 年に広島で最初の分離が報告されており、その後北海道でも分離されているが、全国的な流行状況はまだ把握されておらずさらなる疫学的調査が求められる。また遺伝子型による抗原性の違いについても、ある程度の交差性が認められた例があるが、まだ報告数が乏しく断定はできない。今後症例が集まりさらなる検証が行われることを期待する。

(研究員)

学会発表演題 (2018 年 4 月～2019 年 3 月)

●第 161 回日本獣医学会学術集会

会 期：2018 年 9 月 11 日～9 月 13 日

開 催 地：つくば国際会議場

発表演題：apx II CA 遺伝子を欠損した *Actinobacillus pleuropneumoniae* 血清型 15 の性状解析

○手島香保、TOHO、昆道葉、藤野美由紀、堤信幸、渋谷一元

●第 6 回獣医病理学専門家協会学術集会スライドフォーラム

会 期：2019 年 3 月 28 日～3 月 29 日

開 催 地：ルミエール府中

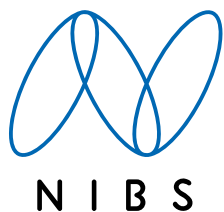
発表演題：ブタの腎臓

○小野浩輝

編集後記

長いようで短かった平成も終わり、5 月 1 日から新たな元号へと移り変わります。皆様におかれましても、一つの節目の時期としてご多忙な日々をお過ごしかと存じます。平成 30 年度の編集作業は、今号をもって終了となります。関係者の皆様から多大なる御協力を賜り、不慣れながらも委員長を務めさせていただけたことを心より厚く御礼申し上げます。さて、新年度より編集委員長を安田早織へと引き継ぎ、編集委員を古澤貴章、小野浩輝が担当いたします。

今後とも、引き続き日生研たよりを御愛読賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



—— 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による揮毫です。

日生研たより 昭和 30 年 9 月 1 日創刊(年 4 回発行)
(通巻 611 号) 平成 31 年 3 月 25 日印刷 平成 31 年 4 月 1 日発行(第 65 巻第 2 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(経営企画部) FAX: 0428(31)6166
URL: <http://nibs.lin.gr.jp/>
発行人 土屋耕太郎

編集室 委 員/小野浩輝(委員長)、安田早織、古澤貴章
事 務/経営企画部

印刷所 株式会社 精興社
(無断転載を禁ず)