

日生研おより

第 67 卷 第 4 号(通巻 621 号) 2021 年(令和 3 年)10 月

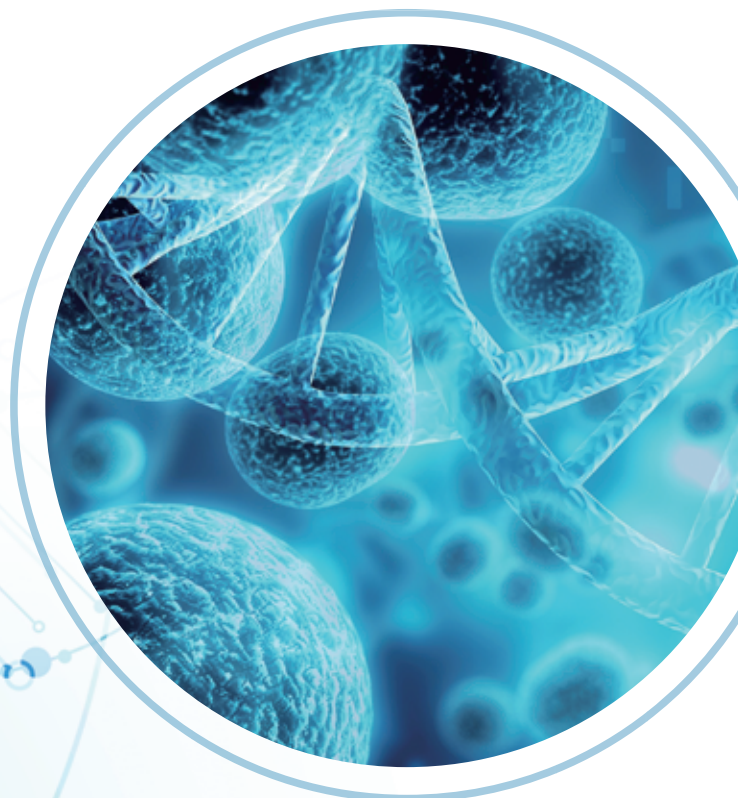
挨拶・巻頭言

コロナ禍での安全と安心
.....安齊 了(2)

レビュー

マクロファージ病理学
第 1 回: マクロファージの基礎知識
.....山手丈至(3)

動物・畜産物の輸入リスクアナリシス
.....杉浦勝明(8)



コロナ禍での安全と安心

安齊 了

昨年6月に評議員を拝命しました。私は日本中央競馬会（JRA）で37年間を過ごし、現在は競走馬の薬物検査と親子判定を担う（公財）競走馬理化学研究所の理事長を務めています。

JRA時代は主に馬の細菌感染症を研究していましたので、長井理事長をはじめ日生研の方々とは古くからのお付き合いです。またそれぞれ短い期間ですが、競走馬の臨床、研究管理、事務管理、それに監事の経験がありますので、それらの経験と知識を活かして皆様のお役に立ちたいと思っています。よろしく申し上げます。

この原稿は、新型コロナウイルス感染症が拡大する中でオリンピックとパラリンピックが開催されているの中で書いていますが、無観客を決定した開催責任者からは連日のように“安全安心”という言葉が聞こえてきます。しかしながらどこまで安全でまた安心してもらえる開催状況にあるのか、とても不安です。“緊急事態”あるいは“災害級の”といった言葉も飛び交う中での世界最大イベントは、十分なリスク管理を講じた上で開催する必要があるのは当然のことでしょう。

リスクとは「この先に起こるかもしれない何か悪い出来事」のことであり、そのリスクを減らすために講じる手段がリスク管理です。リスクは回避したりあるいは受容してそのまま放置することもあるでしょうが、一般的には出来るだけその低減を図ることになります。もちろん起こってないことを管理しようとするわけですから、簡単なことではありません。将来の起こる確率と起こった時の被害の大きさを予測し、そのどの部分にどこまでの手間やコストをかけるのか？ たくさんの因子と複雑な想定が絡み合う大変に困難な作業です。しかし、もしそのリスクが甚大になる可能性があるのなら、調査力、分析力、想像力、決断力、さらにはコミュニケーション力など、ありとあらゆる英知を集結させる、少なくともその努力は必要でしょう。

「ちゃんとリスク管理してますよ」と言う意味で、安全安心という言葉を使うのかも知れません。安全は科学です。過去の様々な記録を分析し、そこから共通性のあるものを見つけ出し、実験や解析によって新しい記録を生み出す、その過程によってのみ安全は手に入ると考えます。一方で、安心は、一人ひとりの人間がそれぞれ心の中に自ら築き上げるものでしょう。いくら安全ですから安心してくださいと連呼されても、それが安全であると納得できなければ、信頼できる人からの信用できる言葉が心に届かなければ、それは得られないのではないのでしょうか。

私が運営を任されている競走馬理化学研究所は、今回の東京2020オリンピック・パラリンピックの馬術競技における馬のドーピング検査を行っています。正確にはドーピング検査の薬物分析を担当していることとなりますが、万が一にも研究所内でクラスターが発生すれば競技の成立に甚大な影響が出ます。そこで「罹らない」「持ち込まない」「広げない」を3本柱に掲げ、手間もコストもかけて出来る限りの感染対策（安全策）を講じてきました。その上で職員の皆に安心して働いてもらえるよう、安全策についての丁寧な説明に努めてきたつもりです。

幸い一人の感染者も出すことなく、私達のオリ・パラはその任務を終えることができました。振り返って、私の言葉は果たして職員の心に安心を届けることができたのでしょうか？ 今でも心配です。そういえば、テレビの向こうの彼の人の言葉は国民の心に届いているのでしょうか？

（評議員）

マクロファージ病理学

第1回：マクロファージの基礎知識

山手丈至 (大阪府立大学名誉教授)

はじめに

「マクロファージの浸潤」、この所見のみでは病変の全貌を読み解くことはできない。マクロファージは、多種多様な形態と機能を有することから、その出現意義については十分に考察する必要がある。そこに病理学の醍醐味がある。病の本質を探究するにはマクロファージに関する病理学的な知識をより深める必要がある。この度「日生研たより」の紙面をお借りし、私が進めてきた研究を基に「マクロファージ病理学」を4回に分けて連載させていただくことになった。読者の方にはこれまでの知識を思い起こし、そして新たな情報を得る機会としていただければ幸いである。第1回では「マクロファージの基礎知識」と題し、マクロファージの歴史と基本的な特性について紹介する。

1. マクロファージの発見

1-1. 歴史

von Reckling-hausen は、1863年、日本では幕末の政情混乱期に、脊椎動物の結合組織にアメーバ様の単核性細胞を見つけた。1892年 Metchnikoff は、このような細胞に貪食能があることを見出し、マクロファージ (大食細胞) と命名した。マクロファージは、高い遊走能を示すアメーバと活発な貪食能を有するゾウリムシの双方の特徴を備えた細胞とみなすことができ、無脊椎動物から脊椎動物に共通して存在する最も原始的な細胞と考えられる。クラゲの傘に生じた潰瘍病変には単核の amoebocyte が浸潤していたとの記載がある [1]。これはクラゲ

のマクロファージと考えられる。

1-2. 個体発生と分類

1920年代、Aschoff-清野学説とも呼ばれる「細網内皮系」の概念がマクロファージを含む貪食能のある細胞に対して提唱された。これは、リチオンカルミンによる生体染色陽性の食作用のある細胞群を細網内皮系としたことによる。これに代わり1970年 Langevoort らにより、滲出マクロファージのみならず固定型や遊離型マクロファージ全て、骨髄の単球系列の細胞に由来するとする単核性食細胞系 (mononuclear phagocyte system ; MPS) 学説が唱えられ、これは von Furth らによっても主張された。マクロファージの個体発生については MPS 学説でかなり説明できる。しかし、組織球やミクログリアなどは、起源が異なる細胞群と考えられ、よって全てのマクロファージ系細胞の個体発生を MPS 学説で説明し得るものではない。

現在、生体に存在するマクロファージ系細胞は、おおきく3種に分けることができる (図1)。血中単球由来マクロファージ、組織常在の固着マクロファージ (組織球やクッパー細胞など)、そして高い抗原提示能を有する樹状細胞 / 抗原提示マクロファージである。単球は造血幹細胞⇒CFU-GM⇒CFU-M⇒単芽球から分化し、滲出マクロファージとなる。この概念は MPS 学説に一致する。一方、固着マクロファージと樹状細胞 / 抗原提示マクロファージは、胎生期にその前駆細胞が全身の組織に分布し、未熟な状態で存在し、成体では刺激により増殖・分化し、機能を発現するとされる。この前駆細胞の一部は、胎生期の卵黄嚢や肝造血から生じた原始 / 胎生マクロファージと考えられ、よって MPS 学説には合

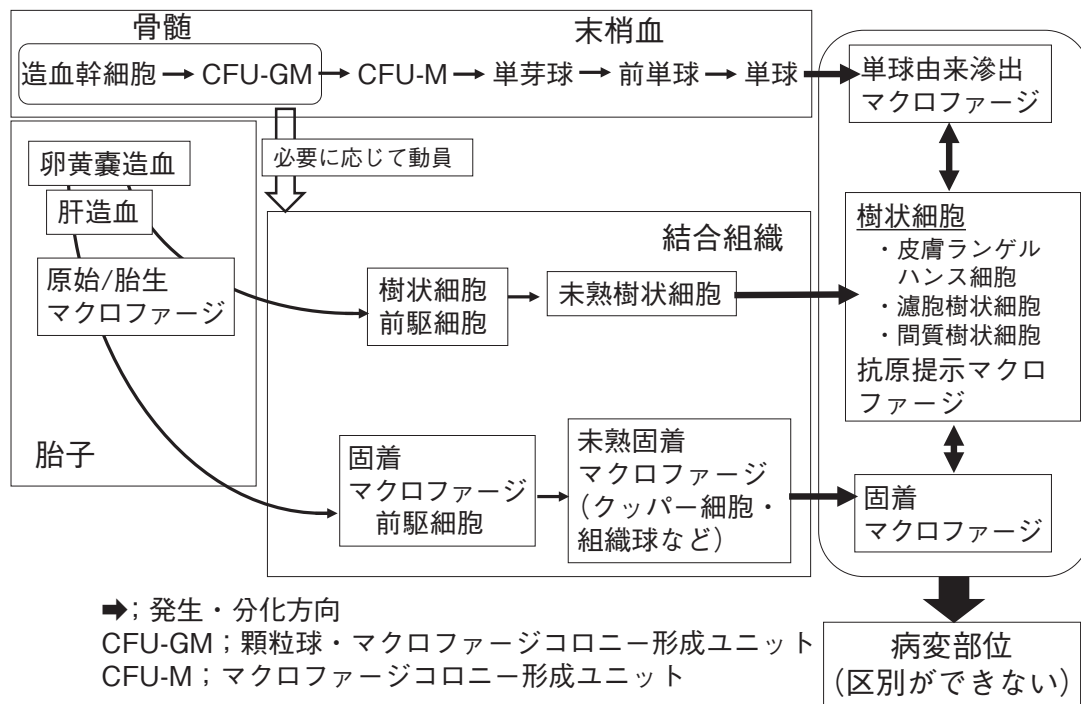


図1 マクロファージ系細胞の発生と分化 (概略)

致しない。

1-3. マクロファージ系細胞

多種多様な細胞群が存在し、生体の恒常性維持に係わっている (表1)。その中で、私たちはイルカに肺血管内マクロファージ (PIM) が存在することを初めて報告した [2]。PIM は、肺胞マクロファージとは異なり、肺胞壁の毛細血管の内皮に沿って分布する。肝クッパー細胞の特性に類似し、病原体などの異物の除去に関与していると考えられる。イルカは、海面に浮上した際に、空気を一気に大量に吸い込むことから、肺での浄化作用が発達しているのではと考察している。しかし、陸生哺乳類であるウシ、ヒツジやブタにも PIM が存在しており、クッパー細胞同様に LPS に対し感受性が高いとされる。海生と陸生の哺乳類の PIM の役割の違いや、肺病変形成への係わりは興味がある研究課題である。また、骨梁に接して存在する多核の破骨細胞は、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ陽性となることで、マクロファージ由来の他の多核巨細胞とは区別される。破骨細胞は、上皮小体産生のパラソルモンの影響により活性化することから、上皮小体腫瘍

などの一次性、あるいは腎機能低下などによる二次性の上皮小体機能亢進症では、骨梁が吸収されることで線維性骨異栄養症となり、その結果悪性高カルシウム血症 (HHM) が惹起される。私たちは、ラットの肺癌から上皮小体関連タンパク質 (PTHrP) を産生する同系可移植性腫瘍株を確立し、その担腫瘍個体では、破骨細胞が活性化され HHM が生じることを明らかにした [3]。HHM を随伴する PTHrP 産生腫瘍としては、犬では肛門嚢アポクリン腺癌が、ヒトでは乳癌や肺癌がある。

2. 病変部位に出現するマクロファージの機能特性と形態

2-1. 貪食能・遊走能

マクロファージの主たる機能は、清掃細胞とも呼ばれるように、異物 (壊死組織残屑、アポトーシス小体、色素成分、外来性不要物など) を貪食し、消化・無害化することである。取り込まれた物質によりマクロファージの様相が変化する。その様相により、泡沫細胞、脂肪顆粒細胞 (格子細胞)、ヘモジリン貪食マクロファージなどと呼称される (表1)。

表 1 正常組織と病変部位における代表的なマクロファージ系細胞

1. 正常組織における代表的なマクロファージ系細胞	
血液:	単球
結合組織:	組織球 (組織マクロファージ)、間質樹状細胞
肝:	クッパー細胞、グリソン鞘間質樹状細胞
脾・リンパ節:	遊離型・固定型マクロファージ、濾胞樹状細胞、指状陥入樹状細胞
肺:	肺胞マクロファージ、肺血管内マクロファージ (PIM)
漿膜面:	腹腔・胸腔マクロファージ
皮膚:	ランゲルハンス細胞、間質樹状細胞、組織球
骨:	破骨細胞
神経組織:	ミクログリア、髄膜マクロファージ、分岐マクロファージ
滑膜:	A 細胞
胎子:	原始 / 胎生マクロファージ
2. 病変部位における代表的なマクロファージ系細胞	
滲出マクロファージ:	
	清掃細胞
	泡沫細胞
	脂肪顆粒細胞・格子細胞
	ヘモジデリン貪食マクロファージ
	桿状細胞
肉芽腫:	
	類上皮細胞
	多核巨細胞 (ランゲルハンス型・異物型)

泡沫細胞は、老齢個体では胸膜近くの肺胞に集簇して偶然に発見されることがある。黄色腫は、泡沫細胞の皮膚結節病変である。粥腫では、コレステロールの沈着を伴った泡沫細胞の集簇が生じ、その結果動脈硬化症に至る。泡沫細胞は、スカベンジャー受容体を介して酸化 LDL などの変性 LDL を細胞内に取り込むことで泡沫化する。よって、食餌性に誘導された高 β -リポタンパク血症では高頻度でその出現をみる [4]。私たちはダックスフンドの舌裏に泡沫マクロファージが肉芽腫様に集簇するユニークな病変の形成を初めて報告した [5]。犬種特有の病変で、発生機序は不明である。また、遺伝性疾患であるニーマンピック病などの脂質蓄積症では、神経細胞など実質細胞の泡沫化に加え、泡沫マクロファージの出現が特徴である。脂肪顆粒細胞は、崩壊した髓鞘を貪食することで生じ、脳軟化や脱髓病変に出現する。アポトーシス小体貪食マクロファージは、胸腺では、生理的現象として自己反応性 T 細胞を除去する像として観察され、また、リンパ腫では starry sky 像として描出される。出血部位では、ヘモジデリン貪食マクロファージの出現をみる。高度うっ血

した肺胞に観察されるヘモジデリン貪食マクロファージは、**心臓病細胞**と呼ばれ、左心室の機能不全により生じる。また、馬伝染性貧血では、末梢血でのヘモジデリン貪食マクロファージの出現が、組織学的に重要な診断指標となる。ビタミン E 欠乏に起因する猫の黄色脂肪症ではセロイドを貪食したマクロファージが皮下組織にみられる。秋田犬に好発するメラニン色素に対する自己免疫性疾患であるフォークト-小柳-原田症候群様疾患では、崩壊したメラニン細胞を貪食したマクロファージが出現する。塵肺症では、経気道性に吸引された金属元素などの外来性異物が肺胞マクロファージに取り込まれる。そこに鉄イオンが含まれると、フェントン反応により強力な活性酸素種 (ROS) が生成され、その結果 DNA 傷害が生じ発癌に至ることがある。また、マクロファージは高い遊走能を有することでも知られ、特に、脳では、病変に向かって遊走しているミクログリアを**桿状細胞**と呼び、非化膿性脳炎ではミクログリアによる**グリア結節**の形成と**神経食現象**が特徴的所見となる。小脳分子層では、変性したプルキンエ細胞の樹状突起に沿って**グリア灌木林**と形容

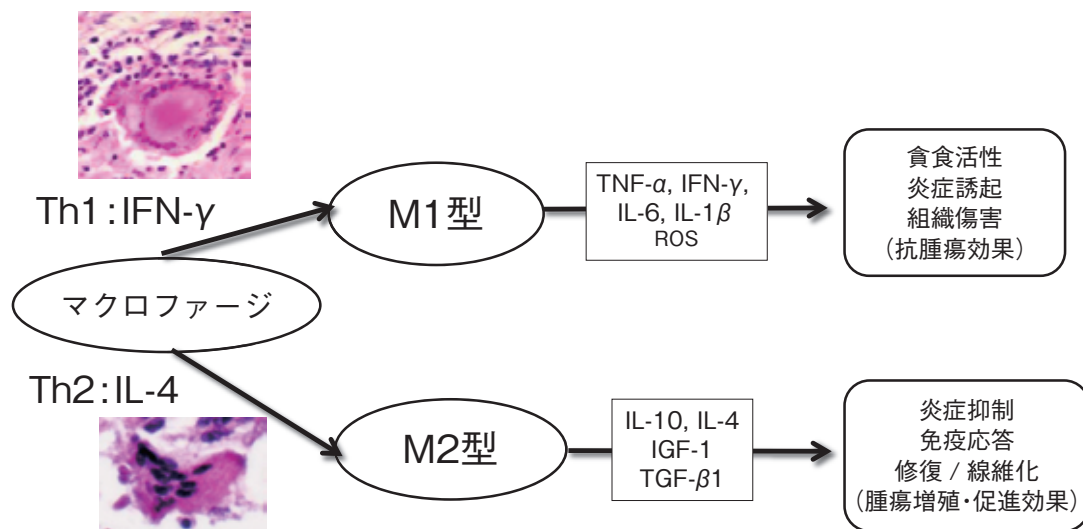


図2 M1/M2 マクロファージ分極化の概念

されるグリア結節をみる。

2-2. 感染症におけるマクロファージ機能

感染局所に存在する、あるいは遊走してきたマクロファージは病原体を取り込み、かつ好中球やNK細胞など他の炎症細胞と協調することで、一次的には自然免疫による感染防御に係わる。その際に、マクロファージは、リソソームとファゴゾームが融合し活性化した酵素により消化力が亢進し、ROSの産生により殺作用も増強する。しかし、抗酸菌、トキソプラズマやクラミジアなどの消化抵抗性のある病原体や、ウイルス性疾患、例えば、猫伝染性腹膜炎、アフリカ豚熱や犬ジステンパーのウイルスはマクロファージに取り込まれ増殖し、遠隔の臓器や器官にも感染が広がる。豚サーコウイルス感染症やオウム・インコ類の嘴羽毛病では、マクロファージ系細胞の細胞質にブドウの房状の封入体が形成される。肺葉全体にマクロファージの浸潤を特徴とする豚繁殖・呼吸障害症候群 PRRS では、マクロファージに発現している CD163 (scavenger receptor cysteine-rich 5 domain) が受容体となり感染が成立し、拡散する [6]。

3. M1/M2 マクロファージ分極化

マクロファージは、炎症において重要な役割を演

じる細胞である。炎症の初期には、プロテアーゼなどの酵素、ロイコトリエンなどのアラキドン酸代謝産物、そしてサイトカインである IL-1、TNF- α 、IFN- γ などの起炎・組織傷害因子を産生するが、その後においては、bFGF や VEGF などの血管新生に係わる因子や、TGF- β や PDGF など組織修復に関与する因子を産生する。炎症部位に出現するマクロファージは、MCP-1 などの走化因子により誘導される。このような病変部位における「浸潤マクロファージ」は、「1-1」に記載する3種のマクロファージ系細胞のどの細胞が、どの時期に、どのように係わるのか、全く区別できない (図1)。俗に言えば、「ごちゃまぜ状態」であり、よって、安易な一言「マクロファージの浸潤」で片付けられてしまう。そこで、2000年代に入り、マクロファージの機能特性を M1 型と M2 型に分けて考える概念が提唱された (M1/M2 マクロファージ分極化; 図2) [7, 8]。

M1 型は、IFN- γ により誘導され、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 や ROS などを産生し抗菌・抗ウイルス活性を有するとともに、炎症の誘導や組織傷害を惹起する。この型は、貪食活性が高く、古典的で基本的なマクロファージであるとされ、古典的活性化マクロファージ classically activated macrophage、あるいは前炎症性マクロファージ pro-inflammatory macrophage と

呼ばれる。M2型は、IL-4により誘導され、IL-10、IGF-1、TGF- β などを産生し抗炎症作用や組織修復に係わるとされる。よって、M2型を、修復マクロファージ reparative macrophage、あるいはM1型に対する表現として、M1対峙活性化マクロファージ alternatively activated macrophageとも呼ばれる。このM1型とM2型は、Th1（細胞性免疫）とTh2（液性免疫）の免疫機能とそれぞれ対応するとされる（図2）。しかし、検証がまだ必要である。

ランゲハンス型や異物型の多核巨細胞は、マクロファージに由来する類上皮細胞から形成される。ランゲハンス型巨細胞は、結核結節などの免疫性肉芽腫で、一方、異物型巨細胞は、寄生虫の死滅虫体などの不要物に対する異物型肉芽腫でみられる（図2）。マクロファージの培養系実験では、IFN- γ はランゲハンス型の、IL-4は異物型の巨細胞を誘導するとされる [9]。結核結節では、類上皮細胞・ランゲハンス型巨細胞を取り囲むリンパ球層にIFN- γ を産生するCD4Tリンパ球が存在する。結核結節では、中心の乾酪壊死で活動する結核菌を常に攻撃する必要があることからM1型が優位になると考えられる。異物型肉芽腫は、不要物を処理し、傷ついた組織を修復するためにM2型がより強く機能しているのかもしれない（図2）。肉芽腫性炎は複雑な病変であることから一面的には評価できないが、M1型あるいはM2型の優位性を解析することで、その病変の成り立ちや意義を明らかにできる。

腫瘍組織には、腫瘍随伴マクロファージ（TAM）が出現する（図2）。M1型には、IFN- γ により増強されたROSや活性化されたリソソーム酵素により殺腫瘍効果があるとされる。しかし、TAMの多くはM2型とされる。M2型は、血管新生や免疫抑制を誘導することで、腫瘍形成に促進的に働き、その出現程度は悪性度と相関するとされる。私たちはF344ラット由来の可移植性悪性黒色腫株を用いて、担腫瘍個体でのTAMの特性を解析した。その結果、出現するTAMは、単球系列の腫瘍関連骨髄細胞

（TAMC）であること、さらにMHCクラスII発現TAMCは腫瘍の周辺部に存在し機能的にはM1型であること、さらに腫瘍組織に浸潤するCD163発現TAMCはM2型に分極していることを明らかにした [10]。

4. 動物のマクロファージ系細胞由来の増殖性疾患

急性単球性白血病は単球への分化傾向の強い悪性の骨髄増殖性疾患である。若齢の犬に好発する皮膚ランゲルハンス細胞に由来する組織球腫（犬の皮膚組織球腫）は、自然退縮する良性の腫瘍として知られている。一方、組織球性肉腫は悪性腫瘍で、関節や内臓器に原発する限局性組織球性肉腫と、脾臓、肝臓や肺を中心に様々な臓器に広くび漫性に増殖する播種性組織球性肉腫がある。前者はゴールデン・レトリバーなどの大型犬に、後者はバーニーズ・マウンテンドッグに好発する。また、高い赤血球貪食能を有する血球貪食性組織球性肉腫も知られている。実験動物であるラットやマウスにおいても肝臓や脾臓原発の組織球性肉腫が知られている。私たちはラットの組織球性肉腫からラットでは唯一のマクロファージ系の培養株を確立し、この株が菌毒素に対するマクロファージ機能を解析する上で有用な実験系であることを示した [11]。また、ラットの胸腺原発の樹状細胞肉腫の培養細胞株も確立し、免疫機能に係わる樹状細胞の特性解析に有用であることを示した [12]。

おわりに

生体には多様な機能や様々な形態学的特性を備えたマクロファージ系細胞が分布し、恒常性維持や病変形成に係わっている。その特性を解析することで、病変の発生機序を解明することができる。特に、マクロファージのM1/M2分極化の概念は、炎症のみならず腫瘍に対しても、その病態を知る上で有用な

解析手段と考える。なお、今回はマクロファージの複雑な特性のその一端を紹介したに過ぎない。より詳しい、かつ基礎となる広範囲な特性については、大変優れた成書である「生命を支えるマクロファージ」[13]を参照されたい。第2回においては「創傷治癒とマクロファージ」を紹介する。

参考文献

1. LaDouceur EEB., *et al.*, *Vet Pathol*, 50 : 434-442, 2012.
2. Kawashima M., *et al.*, *Vet Pathol*, 41 : 682-686, 2004.
3. Nakanishi M., *et al.*, *Tumour Biol*, 24 : 70-76, 2003.
4. Shibuya K., *et al.*, *Int J Exp Path*, 72 : 423-435, 1991.
5. Katou-Ichikawa C., *et al.*, *Vet Pathol*, 53 : 625-628, 2016.
6. Zhang Y., *et al.*, *Front Vet Sci*, 7 : 597843, 2020.
7. Mills CD., *et al.*, *J Immunol*, 164 : 6166-6173, 2000.
8. Golbar Md and Yamate J., Review, ISBN : 978-1-6208-162-7. Nova Scientific Publication Inc. 2012.
9. McNally AK. and Anderson JM., *Am J Pathol*, 147 : 1487-1499, 1995.
10. Bondoc A., *et al.*, *Cancer Microenviron*, 10 : 9-24, 2017.
11. Laithwaite JE., *et al.*, *Infect Immun*, 67 : 5827-5833, 1999.
12. Yamate J., *et al.*, *Virchows Arch*, 440 : 616-626. 2002.
13. 高橋潔, 内藤眞, 竹屋元裕. 生命を支えるマクロファージ. 文光堂, 2001年.

レビュー

動物・畜産物の輸入リスクアナリシス

杉浦勝明

1. 動物・畜産物の輸入リスクアナリシスの歴史

動物や畜産物の輸入を通じて海外から動物感染症の病原体が侵入し、国内の畜産業が被害を受けるのを防ぐために各国は輸出国に対し一定の条件を課したり、輸入検査・検疫を実施したりしている。しかし、このような衛生検疫措置は輸入制限効果があり、その行き過ぎた適用は、非関税措置として貿易障壁になりかねない。そこで、1995年に世界貿易機関(WTO)の設立とともに衛生検疫措置の適用に関する協定(SPS協定)が採択され、加盟国は自国の衛生検疫措置を決める際には国際基準を適用するか、国際基準では十分な保護の水準が確保できないこと

を科学的根拠をもって示せば国際基準より厳しい措置をとることが認められることになった。この科学的根拠を示す手段として実施されるのがリスクアナリシスである。SPS協定では食品安全、動物衛生、植物防疫の各分野における国際基準やリスクアナリシスの手続きの策定機関についても定められ、国際的な枠組みができあがった(表1)。

しかし実は、国際的な枠組みができる前から一部の国では動物疾病の侵入防止のためにリスク評価が実施されていた。たとえば、ニュージーランドでは、1990年代初頭にカナダからサーモンの輸入解禁を求められ、ニュージーランド政府は自国に存在しないせつそう病の侵入を危惧し、1994年にカナダか

表 1 検疫衛生措置 (SPS 措置) に関する国際基準策定機関

分野	国際機関	具体的な基準名
食品安全	コーデックス委員会	コーデックス食品規格
動物の健康および人獣共通感染症	国際獣疫事務局 (OIE)	陸棲動物衛生コード、水棲動物衛生コード、診断マニュアルなど
植物の健康	国際植物防疫条約 (IPPC)	国際植物防疫条約、植物衛生に関する国際基準 (ISPM)

らのサーモンの輸入に伴う同病の侵入リスク評価を行った。その結果、カナダから1千万トンのサケの生肉が輸入されない限り侵入しないということが判明し、この結果をもとに輸入を認めたという経緯がある [1]。

2. 国際的な枠組み

SPS 協定により国際獣疫事務局 (OIE) が動物衛生分野の国際基準を策定する機関として定められている。OIE は動物・畜産物の輸入リスクアナリシスの手続についても定めている [2]。まず、ハザードとリスクの定義を定めている。ハザードとは、動物・畜産物の輸入により侵入する可能性のある疾病の病原体または媒介動物である。リスクとは、動物・畜産物の輸入によりハザードが侵入し、国内の感受性動物が感染する確率と影響の程度である。すなわち、ハザードは肉眼や顕微鏡で観察可能であるが、リスクは概念的なものであり、感染する確率が

高く、影響が大きいほどリスクは大きいことになる。

図 1 は、OIE が定めるリスクアナリシスのプロセスである。①ハザード特定、②リスク評価、③リスク管理および④リスクコミュニケーションの 4 つからなる。

①ハザード特定とは、検討対象の商品の輸入により侵入する可能性のある疾病の病原体または媒介動物を特定するプロセスで、a. 検討対象の商品が病原体等の媒体となりうること、b. 病原体は輸出国に存在すること、c. 病原体は輸入国には不在か、病原体により生じる疾病が公的防疫プログラムの対象となっていることの 3 条件をすべて満たす病原体等がリスクアナリシスの対象となるハザードである。

②リスク評価は、動物や畜産物の輸入に伴い病原体などが侵入し、輸入国における動物や人が影響を受ける確率や影響の程度を予測するプロセスであり、ア. 侵入リスク評価、イ. 曝露評価、ウ. 影響評価、エ. リスク推定からなる。このリスク評価の部分が科学的な作業で、その結果が研究成果として論文の

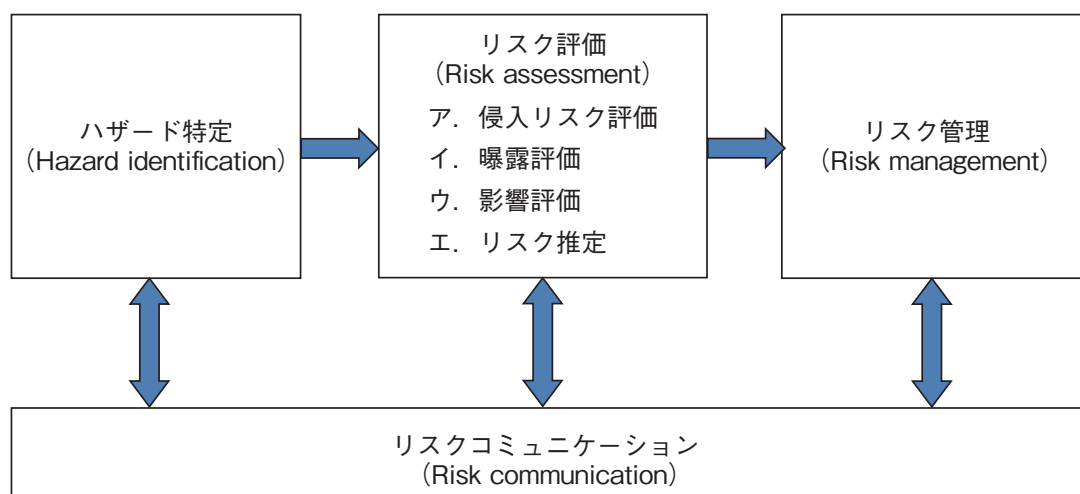


図 1 国際獣疫事務局 (OIE) が定める動物・畜産物の輸入リスクアナリシスを構成するプロセス

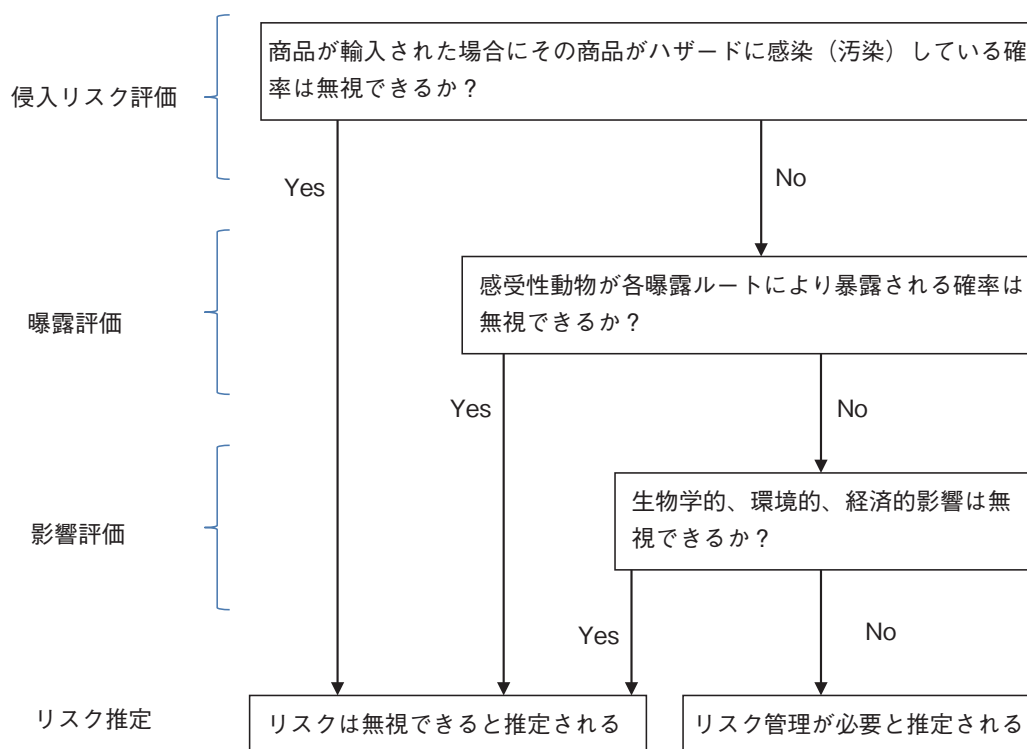


図2 定性的な侵入リスク評価の流れ
侵入リスク、曝露リスク、影響の程度のいずれかが無視できるほど小さい場合には最終的なリスクは無視でき、リスク管理措置は必要ないと判断される。

形で科学雑誌に掲載されることがある。

ア. 侵入リスク評価 (Release assessment) は、輸入検討中の商品を通じてハザードが侵入する生物学的ルートを整理し、輸入商品がハザードにより感染または汚染される確率を決定するプロセスである。

イ. 曝露評価 (Exposure assessment) は、輸入検討中の商品を通じ、輸入国において動物や国民がハザードに曝露される生物学的ルートを整理し、そのような曝露が生じる確率を決定するプロセスである。

ウ. 影響評価 (Consequence assessment) は、ハザードが侵入し、国内の感受性動物に曝露し感染が成立した場合の生物学的、環境的および経済的影響を記述するプロセスである。

エ. リスク推定 (Risk estimation) は、侵入リスク評価、曝露評価および影響評価の結果を統合し、リスク管理措置が必要か否かを判定するプロセスである。定性的リスク評価では、リスクは「無視できる」、「小さい」、「中程度」、「大きい」などと示され

る (図2)。一方、定量的評価の結果は、一般に影響を受ける群数、頭数の推定値、これら推定値の確率分布、信頼区間などで表される。定量的侵入リスク評価の結果は、年間侵入確率、侵入間隔 (何年に1回侵入するか) などで表される。さらに、定量的リスク評価では、輸入条件 (リスク管理措置) を変化させることによりリスク評価の結果がどう変化するかを比較し、リスク管理措置の検討に参考となる情報を提供することが多い。

③リスク管理とは、リスクを管理し、受入可能な水準に低減するプロセスである。

④リスクコミュニケーションは、リスクアナリシスにおいて関係者からハザードやリスクに関する情報および意見を収集したり、リスク評価の結果やリスク管理案を政策決定者や関係者に伝達したりするプロセスである。

3. 定量的リスク評価の例1 (アフリカ豚熱)

アフリカ豚熱 (ASF; 旧名称: アフリカ豚コレラ) は、2006年まで主にアフリカで発生が確認されていたが、2007年コーカサス諸国に侵入後、東欧諸国およびロシアに拡がっている。2018年中国で初めて確認され、2021年6月までにアジア15か国に拡がり、日本への侵入リスクはかつてなく高まっている。

ASFウイルスは、加熱に弱く、70℃ 30分の加熱により死滅するが、他の処理には抵抗性を示し、豚肉や豚肉製品中には長期間生存する (表2) [3]。感染した豚の糞、尿、血液などにも長期間生存し、これらにより汚染された衣服などは感染源となる。ASFに感染した豚の組織中のウイルス濃度は、ウイルスが赤血球に吸着していることもあり、極めて高いことがわかっており (表3) [4, 5]、このこともASFの伝播力の強さに影響していると考えられる。

このようなASFウイルスの特徴を念頭において筆者らは、中国からの航空旅客によって不法に持ち込まれた豚肉製品が加熱されずに残飯として日本の豚に給与されることが最も可能性の高いASFの侵入経路と考え、この経路による侵入確率を定量的に評価した [6]。

このリスク評価モデルの考え方は図3のとおりである。最終的に加熱処理されずに残飯として豚に給与される感染豚肉製品重量に、単位重量あたりのウイルス量 (ウイルス濃度) を乗じることで、国内の豚が摂取するウイルス量 ($L_{exposure}$) を計算し、こ

表2 ASFウイルスの生存期間

豚肉製品の種類	生存期間
冷凍豚肉	1000日
冷蔵豚肉	110日
乾燥豚肉	300日
塩漬豚肉	182日
燻製肉	30日
加熱肉	0日

出典: 文献 [2]

の値とドーズレスポンスの関係と給与される豚の頭数 (n) から、少なくとも一頭の豚が感染豚肉製品を含む残飯を給与されて感染する確率 ($P_{introduction}$) を予測した。

$$P_{introduction} = 1 - (1 - P_{infection})^n$$

ここで、 $P_{infection}$ は、感染豚肉製品を含む残飯を摂取した豚が感染する確率で、以下のドーズレスポンスの関係から推定した (c は係数)。

$$P_{infection} = 1 - \exp(-c \times L_{exposure}/n)$$

中国から違法に輸入される感染豚肉製品のうち最終的に加熱されずに残飯として豚に給与される感染豚肉製品の重量の推定にあたっては、感染豚から生産された豚肉を原料として製造された豚肉製品が中国国内で十分に加熱処理されておらず、また、日本国内に持ち込まれて外食産業で調理残渣として排出され、最終的に飼料として再利用されるケースを想定した (図4)。

表3 アフリカ豚熱などの感染豚の組織中のウイルス濃度

ウイルスの種類	血液	リンパ節	骨髄	脂肪	筋肉
アフリカ豚熱 ($\text{Log}_{10}\text{HAD}_{50}/\text{g}$)	7.8	8.5	9.5	5.4	3.8~5.8
豚熱ウイルス ($\text{Log}_{10}\text{pfu}/\text{g}$)	3.8	3.8	5.2	0.9	1.0
口蹄疫ウイルス ($\text{Log}_{10}\text{pfu}/\text{g}$)	3.6	3.4	1.9	0.5	0.03

出典: 文献 [4, 5]

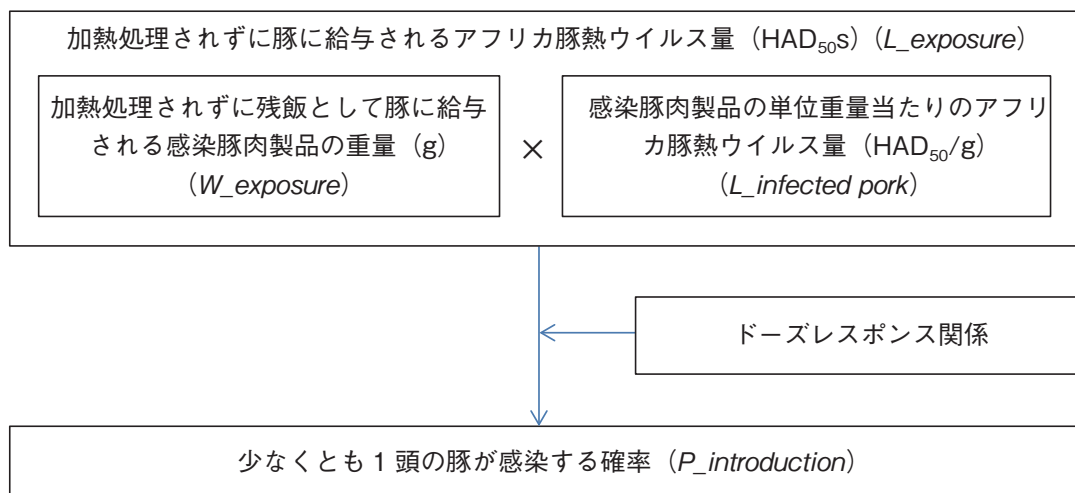


図3 アフリカ豚熱の侵入リスク評価モデルの考え方

まず、加熱処理されずに国内の豚に給与されるウイルス量を予測し、ドーズレスポンスの関係から少なくとも1頭の豚が感染する確率を予測した。

このリスク評価モデルの変数に入力するデータについては、文献調査のほか、政府公表統計資料に基づき推定しモデルに入力した。統計ソフト@ Risk (Palisade 社) を用いて繰り返し計算した結果、中国からの航空旅客による豚肉製品の違法輸入を通じた日本への ASF の年間侵入確率は一定の前提の下で、20% (90% 予測区間: 0~90%) と不確実性はあるが、かなり高いことが示された。

シナリオアナリシスの結果、このリスクは、検疫探知犬の活用や旅客への啓発活動を行うなど水際対策の強化により豚肉製品の違法持ち込みを減らすとともに、農場レベルでも残飯給与前の加熱処理の徹底を行うことにより低減できることが示され、水際および農場レベルのバイオセキュリティ水準の維持・向上の重要性が改めて確認された。また、ベースラインモデルでは、エコフィードは全て製造過程で70℃ 30分加熱されておりウイルスは不活化されると仮定したが、エコフィードの加熱処理が不十分だと急激に侵入リスクが上がるのがわかり、エコフィードの加熱処理を確実に実施することが重要であることが判明した (図5)。

2020年に入り新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行下で様々な水際対策、国内での流行防止対策がとられた結果、侵入リスク評価モデルで使われ

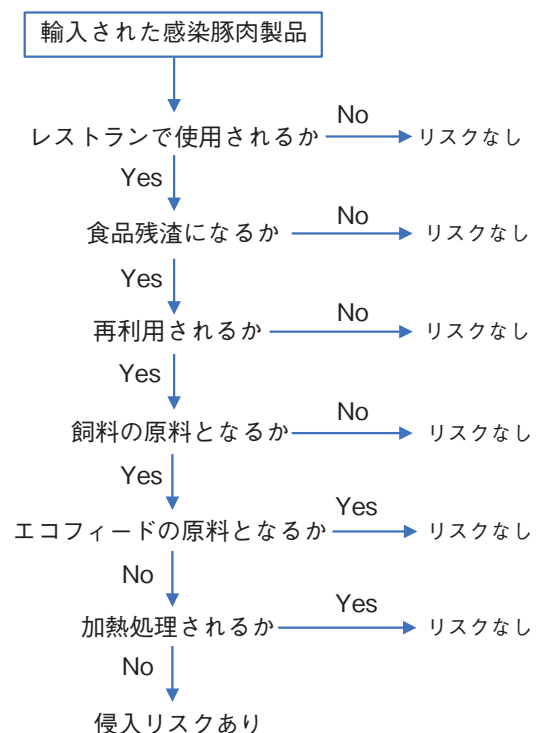


図4 加熱されずに残飯として豚に給与される感染豚肉製品の重量を推定するためのシナリオツリー

不法に持ち込まれたアフリカ豚熱ウイルスに汚染された豚肉製品が外食産業で利用され、その食品残渣が飼料として再利用され加熱処理されずに豚に給与された場合に侵入すると仮定した。

た入力変数のうち、中国からの航空旅客数の減少およびレストランの営業時間短縮に伴う食品廃棄物の減少が考えられた。そこで、これらの入力変数を変化させて侵入リスクの予測を行った。その結果、

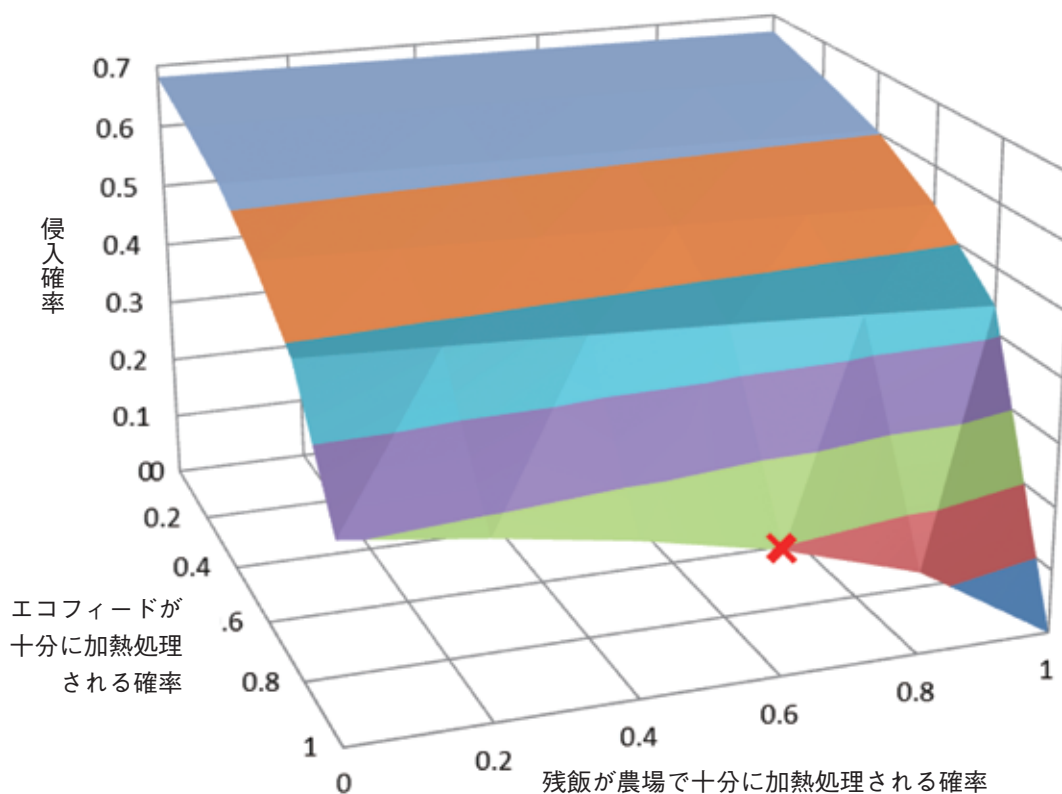


図5 エコフィードの加熱処理と農場での残飯の加熱処理が侵入リスクに与える影響をみるための2次元シナリオ分析
農場における残飯の加熱処理の割合が低下した場合に比べ、エコフィードの加熱処理の割合が低下した場合の方が侵入リスクの上昇が大きい。×印は、ベースラインモデルにおけるエコフィードと残飯の加熱処理確率、アフリカ豚熱の侵入確率を示している。

2020年に入ってから各月の侵入リスクは前年同月の10分の1から7万分の1に減少したことが判明した [7]。

4. 定量的リスク評価の例2 (狂犬病)

日本への狂犬病の潜在的な侵入経路としていくつかのルートが指摘されている。①動物検疫所で輸入検疫を受けて輸入される犬、猫（毎年約8千頭）、②米軍獣医部による検疫をうけて輸入される犬、猫（毎年1100頭超、日米地位協定により米軍とその家族が輸入する犬、猫は日本の動物検疫が免除され、米軍獣医部による検疫をうけて輸入される）、③北海道に寄港するロシア船から不法上陸する犬、④国際コンテナ貨物に迷い込んで日本に到着する動物などが侵入源となるのではないかと懸念されている。

日本に犬や猫を輸入するときには厳しい条件が適

用される（表4）。輸出国においてマイクロチップの装着、ワクチン2回接種、抗体検査をした後180日間の待機を経て日本に到着した場合には、12時間以内に解放される。EU加盟国、ハワイ、豪州など他の清浄国も同様に厳しい条件を適用されるが、ワクチン接種の回数、待機期間を考えると日本が最も厳しい輸入条件を適用している。

このような厳しい輸入条件が適用されているために、日本への狂犬病の侵入リスクは極めて低い（表5） [8, 9, 10]。これらのうち、筆者らが最近実施したコンテナ迷入動物による侵入リスク結果について紹介する [10]。

2009年～2018年の10年間で中国、台湾などから到着したコンテナに計178頭の動物が紛れ込んでいたことが動物検疫所に報告されている。動物の種類は主に猫で、その他犬、アライグマ、スカンク、ウサギなどの野生動物も発見されている。これらの一

表 4 狂犬病の主要清浄国および日本における犬・猫などの輸入検疫制度

輸入国	輸出国での処置				輸入後の処置
	マイクロチップ	ワクチン接種	抗体検査	待機期間	輸入後検疫
EU	埋込	1 回	実施	3 か月間	なし
ハワイ	埋込	2 回	実施	4 か月間	5 日間
豪州*	埋込	1 回	実施	180 日間	なし
日本	埋込	2 回	実施	180 日間	なし (12 時間以内)

注*：米国、英国などカテゴリー 3 の国・地域から輸入する場合

部は死んだ状態で発見された。

リスク評価にあたっては、まず感染サブモデル (図 6 左側) で、仮に 1 頭の動物が迷入した場合にその動物により日本に狂犬病が侵入する確率 R を計算した。すなわち、コンテナ内に迷入した動物が感染していて、コンテナが日本に到着し開封されるまで生きていて、到着地でコンテナを開封した時に動物が逃走した場合に狂犬病が侵入すると仮定し、これらの事象は独立しているとして、これら事象の生じる 3 つの確率の積により 1 頭当たりの侵入確率 R を計算した。

次に、コンテナ迷入サブモデル (図 6 右側) で日

本に到着するコンテナ迷入動物の頭数を予測した。

1 年間に日本に到着するコンテナ数と輸出国のコンテナ搭載地で動物がコンテナに迷い込む確率を乗じることにより、輸入されるコンテナ迷入動物の年間平均頭数を推定し、ポアソン分布に従うと仮定した。これらの 2 つのサブモデルで計算した 1 頭当たりの侵入確率 R と迷入動物頭数 $N_animal_in_container$ から次式により侵入確率 P を予測した。

$$P = 1 - (1 - R)^{N_animal_in_container}$$

この計算を世界の狂犬病の発生状況が異なる 19 の

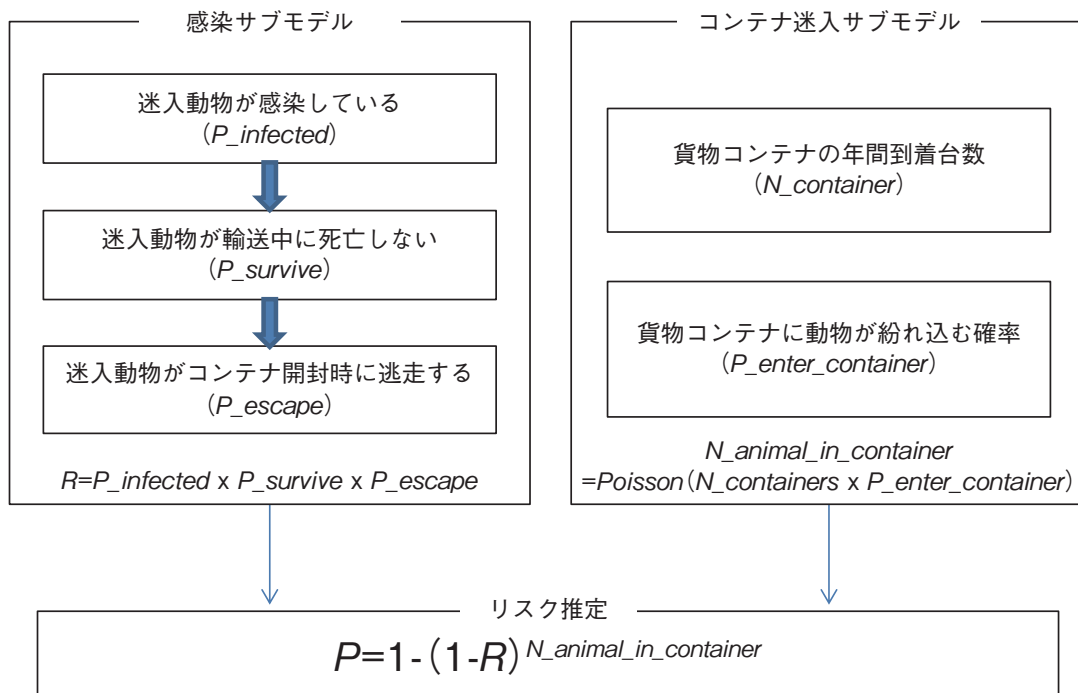


図 6 狂犬病侵入リスク評価モデル

感染サブモデルによりコンテナに迷入した 1 頭の動物により狂犬病が持ち込まれる確率 R を計算し、コンテナ迷入サブモデルにより日本に到着する迷入動物頭数 $N_animal_in_container$ を推定し、最後にこれらを統合して侵入リスク P を計算した。

表5 日本への狂犬病の侵入リスク評価

リスク評価対象	実施年	結果
動物検疫所および米軍を通じた犬・猫の輸入に伴う侵入リスク評価	2017年	49,444年に1回 (90% 予測区間：19,170~94,641年)
北海道に寄港するロシア船からの不法上陸犬を通じた侵入リスク評価	2016年	1,084,849年に1回 (90% 予測区間：169,215~20,188,348年)
国際貨物コンテナ迷入動物を通じた侵入リスク評価	2020年	368,864年に1回 (90% 予測区間：75,267~1,027,568年)

出典：文献 [8, 9, 10]

地域ごとに行ったところ、地域別の年間侵入確率は、東南アジアが最も高く、次に高いのが東アジアで、東南アジア、東アジア以外の地域からの年間侵入確率は100万分の1以下で無視できるリスクと考えられた。さらに、これらの地域別の結果が統合すると、世界からの年間侵入確率は 5.47×10^{-6} (90% 予測区間： $9.72 \times 10^{-7} \sim 1.33 \times 10^{-5}$) で、侵入間隔にすると368,864年 (90% 予測区間：75,267~1,027,568年) に1回であった (表5)。

シナリオ分析の結果、世界における狂犬病の発生が現在の10倍になると、侵入確率は10倍となる。コンテナ数が10倍になると、侵入リスクは10倍となる。ベースラインモデルでは逃走率が現在20%と仮定したが、100%すなわち、全部逃走してしまうと侵入確率は5倍になることが判明し、様々な悲観的な仮定をしても、コンテナ迷入動物を通じた侵入リスクは極めて低いことが判明した。

5. まとめ

動物・畜産物の輸入リスクアナリシスの国際的な枠組みと輸入リスクアナリシスの構成要素の1つであるリスク評価の例を2つ紹介した。リスク評価では、図4のようなシナリオツリーを使ってハザードが侵入し、国内の動物に曝露される生物学的ルートを整理し、対象動物・畜産物を通じてハザードが侵入する確率や影響の程度を定性的または定量的に評価する。リスク評価の結果は、リスク管理者がリスク管理措置の必要性を判断したり、効果的な措置を

選択したりする根拠となる。リスク評価にあたり必要な情報を収集し、リスク評価結果やリスク管理措置への理解を得るためにリスクコミュニケーションが行われる。WTO加盟国として国際的な義務を果たすとともに、関係者に対し透明性を確保し、効率的なリスク管理を行うため、輸入リスクアナリシスはますます重要となるであろう。

参考文献

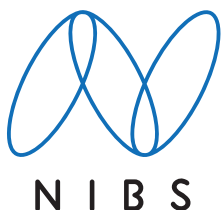
1. MacDiarmid, S. C. 1994. The risk of introducing exotic diseases of fish into New Zealand through the importation of ocean-caught Pacific salmon from Canada. MAFF Regulatory Authority, New Zealand.
2. World Organisation for Animal Health (OIE). Terrestrial Animal Health Code-Section 2-Risk Analysis. <https://www.oie.int/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/>
3. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). 2010. Scientific Opinion on African Swine Fever. *EFSA Journal*. 8 (3) : 1556
4. Mebus, C. A. *et al.* 1993. Survival of foot and mouth disease, African swine fever, and hog cholera viruses in Spanish serrano cured hams and Iberian cured hams, shoulders and loins. *Food Microbiology*. 10 : 133-143.
5. Mebus, C. *et al.* 1997. Survival of several porcine viruses in different Spanish dry-cured meat products. *Food Chemistry*. 59 : 555-559.

6. Sugiura, K, Lei, Z, Holley, C, Haga T. 2020. Assessing the risk of ASFV entry into Japan through pork products illegally brought in by air passengers from China and fed to pigs in Japan. *PLoS One*. 15 : e0232132. doi : 10.1371/journal.pone.0232132.
7. Sugiura, K., Kure, K., Kato, T., Kyutoku, F., Haga, T. 2020. Change in the ASF entry risk into Japan as a result of the COVID-19 pandemic. *Transbound Emerg Dis*. doi : 10.1111/tbed.13836.
8. Kwan, N. C. L., Sugiura, K., Hosoi, Y., Yamada, A., Snary, E. L. 2017. Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through the importation of dogs and cats worldwide. *Epidemiol. Infect.* 145 : 1168-1182.
9. Kwan, N. C., Ogawa, H., Yamada, A., Sugiura, K. 2016. Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through the illegal landing of dogs from Russian fishing boats in the ports of Hokkaido, Japan. *Prev Vet Med*. 128 : 112-23. doi : 10.1016/j.prevetmed.2016.04.015.
10. Kato, T., Haga, T., Sugiura, K. 2020. Quantitative risk assessment of the introduction of rabies into Japan through animals accidentally placed in international freight containers. *Prev Vet Med*. 185 : 105179. doi : 10.1016/j.prevetmed.2020.105179.

(常務理事)

編集室より

本号より4回の予定で山手丈至先生に「マクロファージ病理学」を連載させていただきます。
ご期待いただければ幸いです。



——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621号) 令和3年9月25日印刷 令和3年10月1日発行(第67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(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/古澤貴章(委員長)、古賀早織、高橋真理
事務/経営企画部
印刷所 株式会社 精興社
(無断転載を禁ず)