

日生研たより

第69巻 第3号(通巻628号) 2023年(令和5年)7月

挨拶・巻頭言

自然環境改善への新たな取り組み
..... 笹川千尋 (2)

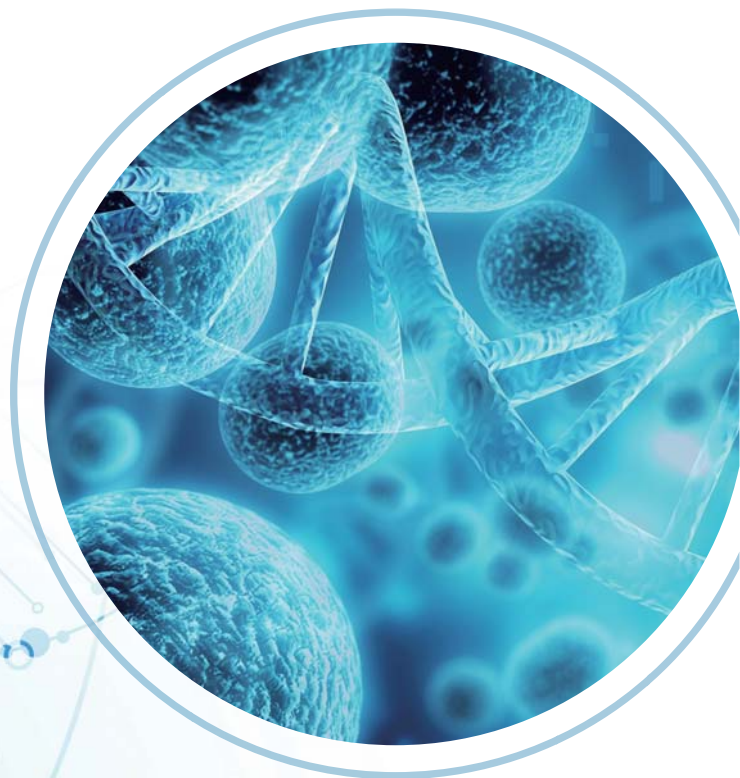
レビュー

豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) の
制御へ向けて
..... 小澤 真 (3)

近年、国内で分離される豚丹毒菌
M203/1257型変異株の性状について
..... 森元美紗子 (9)

おしらせ

研修者・見学者受入状況 (16)
2023年度定時評議員会及び理事会開催
..... (16)



自然環境改善への新たな取り組み

笹川千尋

全くの素人を承知の上で、かねてより興味を抱いていた絶滅野生動物の復帰に関連する話題を取り上げることにしました。

最近NHK番組の「ワイルドライフ」で、400年前英国で絶滅したビーバーの野生復帰の取り組みが紹介されました。ビーバーは2008年頃にイギリスの自然に放たれたようですが、当初英国環境省は「ビーバーのダム」による自然環境破壊を危惧し駆除を計画しました。しかし自然保護団体による地道な環境調査により、生態系の回復に加えて気候変動による中小河川の氾濫のリスク軽減にも寄与していることがわかりました。私はこの番組に触発されヨーロッパにおける野生動物の復帰例を調べてみました。野生動物が地球上あるいは国や地域から消滅した事例は数多くありますが、西ヨーロッパでも絶滅した野生動物の再導入や動物自ら国境を超えて復帰した例が近年増えていることを知りました。例えば英国で1927年に絶滅したバイソンの復帰を目指して、自然保護区で近縁種のヨーロッパバイソンの導入プロジェクトが始まっています。またオオカミを筆頭に幾つかの哺乳動物も国境を越えて西ヨーロッパ各地に生息域を拡大しています。オオカミはフランスでは1930年代に絶滅しましたが、1980年頃にイタリア山岳地帯に生存していた群れの一部が1995年頃にスイスに侵入し、やがてフランスにも生息域を拡大しました。私が以前よく旅したフランス・アルザス地方のボージュ山脈にもオオカミが侵入した話題を思い出します。2013年にオランダ、また2018年にはベルギーでもオオカミの定住が確認されています。米国イエローストーン国立公園におけるオオカミの復帰は有名ですが、人口密度の高い西ヨーロッパにおいてもオオカミが定住できるのは不思議です。この背景には、オオカミが頂点捕食者として鹿や猪も捕食できる自然環境が保全され、また社会もそのメリットを理解していることが想像できます。

さて我が国の絶滅哺乳動物種として、ニホンオオカミ、エゾオオカミ、ニホンカワウソ、ニホンアシカがあります。特にオオカミとカワウソの野生復帰を目指す議論は過去にもありましたが、感染症の侵入、固有種の復元への執着、家畜被害等の理由で未だに実現していません。ところでヨーロッパにおけるオオカミの生息域の拡大を調べる中で、豚熱感染猪の発見地域との関係で興味あるデータに出会いました（一般社団法人日本オオカミ協会 CHARITY FOR）。スロバキアのオオカミ生息域は東西で著しく違い、東部のオオカミ生息域と西部の非生息域では、豚熱感染猪の摘発率が7%と93%となりました。即ち、オオカミが定住する東部では、病気の猪が選択的に淘汰され、豚熱感染症の発生も抑制されていることが想像されます。2021年スロバキアではオオカミを保護する法律が施行されましたが、これに反対する声も上がっているようです。いずれにせよ、オオカミの復帰により家畜豚の豚熱発生が低減される可能性には驚かされます。

北海道ではヒグマによる家畜やヒトの被害が近年目立ちます。ヒグマ推定生息数を～12,000頭とする最近の報道もあり、2022年のヒグマ死傷者数も過去最多を記録しています。道内ではエゾシカも増え続け、今やヒグマは鹿（死骸も）を容易に捕食できることで、個体数の増加にも繋がるのが想像できます。酪農学園大学の久保らは、「頂点捕食者が存在する生態系から見る北海道へオオカミ再導入の可能性」と題する論文を2022年に発表しています。本研究では、モンゴル人民共和国と北海道地域住民のオオカミに対するアンケート調査を行い、北海道ではオオカミに対する害獣のイメージが未だ根強いことを指摘しています。いずれにせよ絶滅した野生動物の復帰には、生態系、感染症、社会・経済活動等への影響のアセスメントと同時に、地域住民の理解と協力も欠かせないことを改めて認識させられます。

（顧問）

レビュー

豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) の
制御へ向けて

小澤 真 (鹿児島大学 共同獣医学部 病態予防獣医学講座)

はじめに

豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS; Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome) は、PRRS ウイルスによって引き起こされる豚の感染症で、妊娠母豚では流死産や受胎率低下を伴う繁殖障害、子豚では発育不良につながる呼吸器障害が見られる。1980年代後半にヨーロッパで突如出現して以来、世界中の養豚産業に甚大な経済的被害をもたらしてきた慢性感染症で [1, 2]、国際獣疫事務局 (OIE) のリスト疾病にも挙げられる本疾病は、日本国内でも年間 280 億円の被害額が試算されており [3]、家畜伝染病予防法における届出伝染病に指定されている。国内外でワクチン接種を含めた積極的な対策が講じられているものの、その被害は年々拡大しており、より効果的な PRRS 対策の早急な確立が求められている。本稿では、PRRS の基本情報をウイルス学的な側面に着目して整理しながら、その制御へ向けてわれわれが取り組んでいる研究内容をご紹介します。

PRRS ウイルスに関する基本情報

PRRS ウイルスは、プラス鎖 RNA をゲノムとするエンベロープウイルスで、アルテリウイルス科に分類される。アルテリウイルス科ウイルスのゲノム遺伝子構成や転写・複製様式は、他の多くのプラス鎖 RNA ウイルス—例えばフラビウイルス科の豚熱ウイルスやピコルナウイルス科の口蹄疫ウイルスなど—とは大きく異なる一方で、コロナウイルス科ウイルスとは多くの類似点があるため、アルテリウイルス科とコロナウイルス科のみから構成される「ニドウイルス目」という分類もある。また、アルテリウイルス科ウイルスは、その粒子径 (約 45–60 nm) やゲノムサイズ (約 13–16 kb) がコロナウイルス科ウイルス (約 120–160 nm、約 30 kb) よ

りも小さいことから、「小さなコロナウイルス」と呼ばれることもある。アルテリウイルス科に属するウイルスは、PRRS ウイルスのほか、ウマに感染する馬動脈炎ウイルス、マウスに感染する乳酸デヒドロゲナーゼ上昇ウイルス、サルに感染するサル出血熱ウイルスなど、獣医学領域が対象とするものに限られ、その種類も少ない。また、いずれのウイルスも社会に与える影響が限定的で、研究対象としての重要性も高くない。そのため、これら同科異種ウイルスより得られた科学的知見を、PRRS ウイルスの理解や制御へと外挿できる見込みは少なく、結果的に PRRS 対策が十分に進まない要因のひとつとなっている。

PRRS ウイルスは、発生当初ヨーロッパで流行した 1 型 (欧州型) と、アメリカやカナダを中心に流行した 2 型 (北米型) の、遺伝的背景が大きく異なる 2 系統 (お互いのゲノム遺伝子の相同性は約 60%) に大別されるが、国内流行株は専ら 2 型で、PRRS ウイルス 1 型の国内報告はほとんどない。また 2006 年以降、中国や東南アジアにおいて、20% 以上の高致死率を記録する PRRS の集団発生が断続的に報告され、高病原性 PRRS として認知されている。その原因ウイルスの起源は、中国で流行していた PRRS ウイルス 2 型の変異体とされており [4, 5]、共通した遺伝的特徴—特定のウイルスタンパク質の部分的なアミノ酸欠損—が確認されている [6] が、これまでのところ日本国内へ侵入した形跡はない。

PRRS ウイルスのゲノム遺伝子上には、10 種類のウイルスタンパク質の情報がコードされている。このうち ORF5 遺伝子は、ウイルス粒子表面で突起状構造物を形成する GP5 タンパク質の遺伝情報を担うが、GP5 タンパク質はアミノ酸置換の許容度が高い (ある程度立体構造が変化してもウイルスの存続に影響を及ぼさない) ことから、その塩基配列は多様化しやすい。そのため一般に、PRRS ウイルスの系統分類には、ORF5 遺伝子の塩基配列が利用さ

れる。特に国内においては、2005年に動物衛生研究所（現農研機構動物衛生研究部門）からの公表論文 [7] で提案された「クラスター分類」が強く支持されており、農場や地域における流行株の変遷の理解に役立てられている。ただしこの分類は、ウイルスの抗原性の指標となる「血清型」などとは異なり、ORF5 遺伝子に基づいた系統解析の結果から視覚的に定義されたもので、ウイルス学的あるいは免疫学的な特性は反映していない。そのため、ウイルスの病原性やワクチンとの相性を、クラスター分類から推し量ることはできない。

妊娠母豚では繁殖障害、子豚では呼吸器障害と、感染個体に幅広い症状を引き起こす PRRS ウイルスだが、その細胞トロピズムは極めて狭く、肺胞マクロファージをはじめとする単球系細胞に対してのみ感受性を示す [8]。貪食能を備え抗原提示細胞として機能するマクロファージは、生体免疫システムの中心的役割を担っている。そのため、PRRS ウイルスに感染したブタは免疫力が低下し、他の病原体の二次感染を受けやすくなり、農場内における様々な病原体の蔓延・流行を助長してしまう。実際、農場における PRRS 発生被害の大部分が、グラム陰性菌やマイコプラズマなどとの複合感染に起因している。したがって PRRS の効果的な制御は、他の病原体の感染圧の抑制にもつながり、健康被害の低減による生産性の向上や衛生費の圧縮など、生産者にとって大きなメリットが期待できる。

このような背景もあり、近年の養豚業界における感染症対策は、PRRS ウイルスの侵入・蔓延防止を主目的として発展してきた。例えば PRRS ウイルスに感染したブタでは数か月間に渡ってウイルス血症が引き起こされることから、これまで血清検体を用いた検査が一般的だった。しかし、多頭数のブタからの採血には時間も労力もかかるほか、特に豚房での群飼育が一般的な子豚～肥育豚の飼養ステージでは、個体レベルよりも群レベルの感染状況の把握が重要視される。そこで今から 10 年ほど前に、より効率的な PRRS 検体採材法として、いわゆる「ロープ法」が考案された。豚房内に垂らしたロープをブタたちが興味本位でおもちゃ代わりに咀嚼する性質を利用し、ロープに付着する口腔液を検体として採材するこの方法は、その後の研究調査で PRRS ウイルス以外の様々な呼吸器病原体の検査にも応用でき

ることが確認されたこともあり、現在では国内外の多くの農場で実践されている。また近年では、PRRS ウイルス感染母豚から子豚への垂直感染をモニタリングするため、哺乳豚の去勢辜丸や断尾片を集め、その滲出液を検体として活用する方法も定着しつつある。これらの新たな検査検体は、血清検体と比較して、検査の精度や感度の面で劣るリスクがある一方で、作業負荷や効率性の面では明らかな優位性があることから、特に PRRS 陰性農場や、ウイルスの流行が比較的落ち着いた陽性農場におけるモニタリング検査で大きな力を発揮している。

国内外の多くの動物用ワクチンメーカーが、様々なタイプの PRRS ワクチンを製造・販売している。しかし、これらのワクチンに見込まれる効能・効果は症状の軽減や生産成績の改善などに限られ、例えば豚熱 (CSF) ウイルスや豚サーコウイルス 2 型 (PCV2) に対するワクチンのような、顕著な感染・発症予防効果を期待することは難しい。さらに PRRS ワクチンの予防効果は、農場ごとに顕著な差が見られることも大きな課題で、野外株の感染圧やバイオセキュリティの違いに起因するものと推察されているが、十分な科学的根拠は示されていない。いずれにしても現行の PRRS ワクチンは、畜産領域において最も使い方が難しいワクチンのひとつに位置づけられる。

PRRS ウイルス遺伝子検出法の改良

昨今の新型コロナウイルスの診断で汎用されている PCR 検査は、きわめて感度の高い病原体遺伝子検出法として、畜産分野においても重要な役割を担っている。PRRS ウイルス遺伝子を検出するための PCR 検査では、ウイルスの M タンパク質ならびに N タンパク質をコードする遺伝子 (ORF6 および ORF7 遺伝子) を標的とする。これらのウイルスタンパク質は、ウイルス粒子内においてウイルス遺伝子の保護に役立っており、その遺伝子変異はウイルスにとって致命的となるリスクが高い。結果的に、当該遺伝子領域は多様化しにくい＝保存性が高いため、PCR 検査の標的に適している。その一方で RNA ウイルスは、遺伝子の転写・複製過程でミスが起こりやすく、とりわけ PRRS ウイルスは他の RNA ウイルスと比べても遺伝子変異の頻度が高い

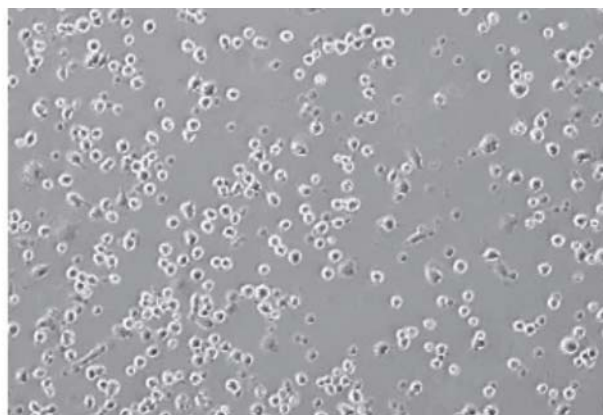
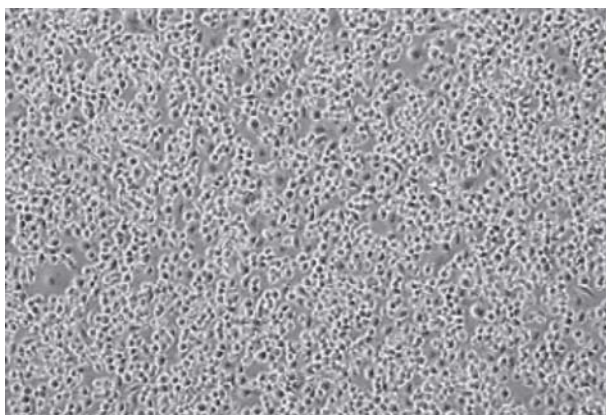


図1 PRRS ウイルス感染培養細胞に見られるCPE
ウイルス非感染初代培養PAM (左)、およびPRRS ウイルス感染初代培養PAM (右)の顕微鏡像。

[9]。そのため、たとえ保存性が高い遺伝子領域であっても、流行株の遺伝子配列を定期的に解析し、必要に応じて遺伝子検出法の改良—プライマーの変更など—を検討する必要がある。

われわれは、2016年までに国内で検出または分離されたPRRS ウイルス20株（ワクチン株含む）の遺伝子配列を比較・解析し、「病性鑑定マニュアル第4版（農林水産省消費・安全局監修）」においてPRRSV 遺伝子検出に推奨されているプライマーセット2組を含む既報プライマーセット4組全ての認識領域に、1塩基以上の不一致を確認した。そこで、上記20株のORF6およびORF7 遺伝子上で塩基配列が完全に保存されていた4領域を新たに特定し、各保存領域の遺伝子配列を基に新規プライマーセット4組を作製した。そして、既報プライマー4組および新規プライマー4組のPRRS ウイルス遺伝子検出感度を、ワクチン株1株、研究室分離株2株、PRRS ウイルス感染豚の検体（血清5検体および口腔液1検体）からそれぞれ抽出したRNAをサンプルとしたqRT-PCR法により比較・検証した。その結果、多くのサンプルにおいて新規プライマーセットHが最も高い検出感度を示した。さらにこの新規プライマーセットHは、PRRS 陰性2農場の肥育豚から採材した血清49検体の抽出RNAをサンプルとしたqRT-PCR法で陰性を示したことから、特異度においても優れていることが確認された。以上の結果をもとに、近年の国内PRRS ウイルス流行株に対する、より優れた遺伝子検出法の確立を報告した [10]。

PRRS ウイルスの分離・増殖に適した新規培養細胞株の樹立

ウイルスの分離培養は、遺伝子解析技術が発達した現代においても、ウイルスの様々な性状を明らかにする上で欠かすことのできない検査手技のひとつに位置づけられる。PRRS ウイルスの場合、感染個体の血清や臓器乳剤に多量の感染性ウイルスが含まれており、これを適切な培養細胞へ接種することで明瞭な細胞変性効果（CPE）—円形化や接着底面からの剥離などが、比較的容易に観察できる（図1）。そのため、日常的にウイルス分離業務をこなしている家畜保健衛生所などの検査機関の職員にとって、PRRS ウイルスの分離は技術的に難しい操作ではない。その一方で、PRRS ウイルスの分離に活用できる細胞は、生体内における主要な感染標的細胞であるブタ肺胞マクロファージ（PAM ; Porcine Alveolar Macrophage）を初代培養細胞として調製したものや、アフリカミドリザルの腎臓に由来するMA-104細胞（またはその派生細胞株であるMARC-145細胞）など、きわめて限られている。初代培養PAMは、PRRS ウイルス野外株に対して高い感受性を示す一方で、その調製に子豚の犠牲を伴う煩雑な作業が必要なほか、1頭から回収される細胞数は限られ、また分裂・増殖能力も低いことから継代培養にも適さない。株化培養細胞であるMA-104細胞は、安定的な増殖性を備えていることから容易に調製できるが、初代培養PAMと比べてPRRS ウイルスに対する感受性が明らかに低い。また、本来の宿主動物とは起源が異なることから、MA-104細胞で分離・増殖したウイルス株は、本来の特性を失っている恐

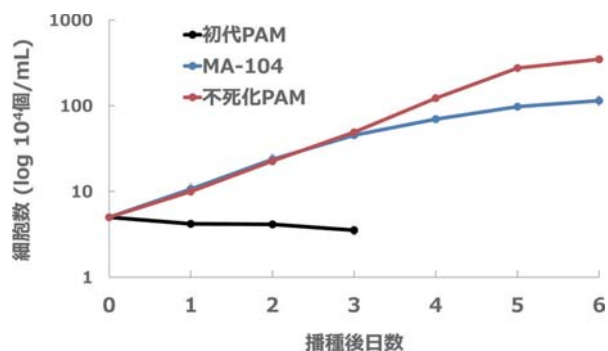


図2 不死化PAM細胞株の増殖性
5×10⁴個/ウェルずつの初代培養PAM、MA-104細胞、不死化PAM細胞株を24穴プレートに播種し、経日的に回収して細胞数をカウントした。初代培養PAMは徐々に減少した一方で、不死化PAM細胞株はMA-104細胞と同等以上の優れた増殖性を示した。

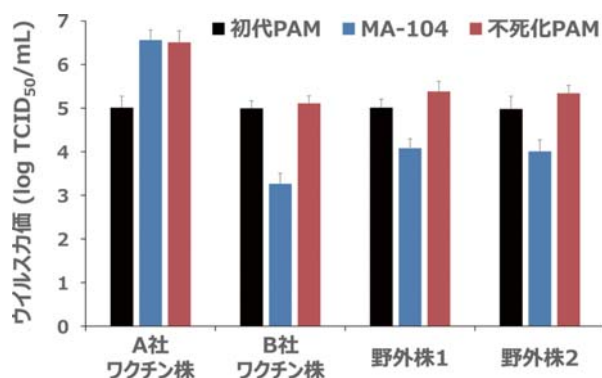


図3 不死化PAM細胞株のPRRSウイルス感受性
4種のPRRSウイルス株の力価をあらかじめ初代培養PAMで測定し、それぞれ1×10⁵TCID₅₀/mLに希釈した上で、あらかじめ初代培養PAM、MA-104細胞、不死化PAM細胞株を用いて力価を測定した。いずれのウイルス株も不死化PAM細胞株において高い力価を計測したことから、不死化PAM細胞株のPRRSウイルスに対する高い感受性が示された。

れが高い。実際に、現在国内で認可されている弱毒生ワクチンのひとつは、PRRSウイルス野外株をMA-104細胞で繰り返し継代することで樹立した馴化株で、この継代・馴化過程で蓄積した様々な遺伝子変異によってブタに対する病原性が低減・消失したものと考えられている。

そこでわれわれは、両細胞の長所を併せ持つPRRSウイルス分離に適した細胞株の樹立を目指して、遺伝子組み換え技術を用いた初代培養PAMの不死化に取り組んだ。種々の不死化因子の強制発現、および様々な培養条件を組み合わせた検討の末、MA-104細胞と同等以上の優れた増殖性(図2)と、PRRSウイルス野外株に対して初代培養PAMと同等以上の高い感受性(図3)を示す、PRRSウイル

ス野外株の分離に理想的な不死化PAM細胞株を樹立した。さらに、この不死化PAM細胞株に感染させたPRRSウイルスが、短時間で高力価まで増殖すること(図4)も明らかとなった。これらの結果は、樹立した不死化PAM細胞株が、PRRSウイルス分離に適した特性だけでなく、ワクチン製造基材としての有用性も備え、より幅広い活用が期待できることを示唆している。

PRRSウイルス持続感染細胞の樹立

上記の研究で樹立した不死化PAM細胞株を用いて、様々なPRRSウイルス株—ワクチン株ならびに野外株—の感染・増殖実験を繰り返す中で、ある奇妙な現象を発見した。PRRSウイルスに感染した不死化PAM細胞株は、他の感受性培養細胞と同様に、明瞭なCPEを発現しながら速やかに死滅したが、ごく一部(全感染細胞数の0.01%以下)の細胞は形態学的な変化を見せることもなく生残り、継続的に分裂・増殖した。この生残り細胞は継代・培養が可能で、その培養上清からは大量のPRRSウイルス遺伝子が検出された。また同じ培養上清を、別途調製した不死化PAM細胞株やMA-104細胞へ接種したところ、速やかにCPEが発現した。これらの実験結果は、期せずして「PRRSウイルス持続感染細胞」が樹立されたことを示している。さらにこの持続感染細胞は、実験に使用したワクチン株2種および野外株2種の4株すべてで樹立されたことから、特定のウイルス株に限定されたものではなく、PRRSウイルスが普遍的・本質的に備えている特性を反映している可能性が示唆された。

この「PRRSウイルス持続感染細胞」は、多量の感染性PRRSウイルスが浮遊する培地の中で、CPEを発現することもなく分裂・増殖を続けたことから、外部からのPRRSウイルスの感染に対して高い抵抗性を備えていると推察された。そこで、樹立した持続感染細胞に対して様々なPRRSウイルス株を重感染させ、細胞の状態変化を観察した。興味深いことに、PRRSウイルスの重感染前後で細胞の様子に目立った変化はなく、引き続き分裂・増殖を繰り返した。さらに、培養上清中に含まれるPRRSウイルスの由来を遺伝子レベルで解析したところ、先に感染させた(持続感染している)ウイルス株のみが検出

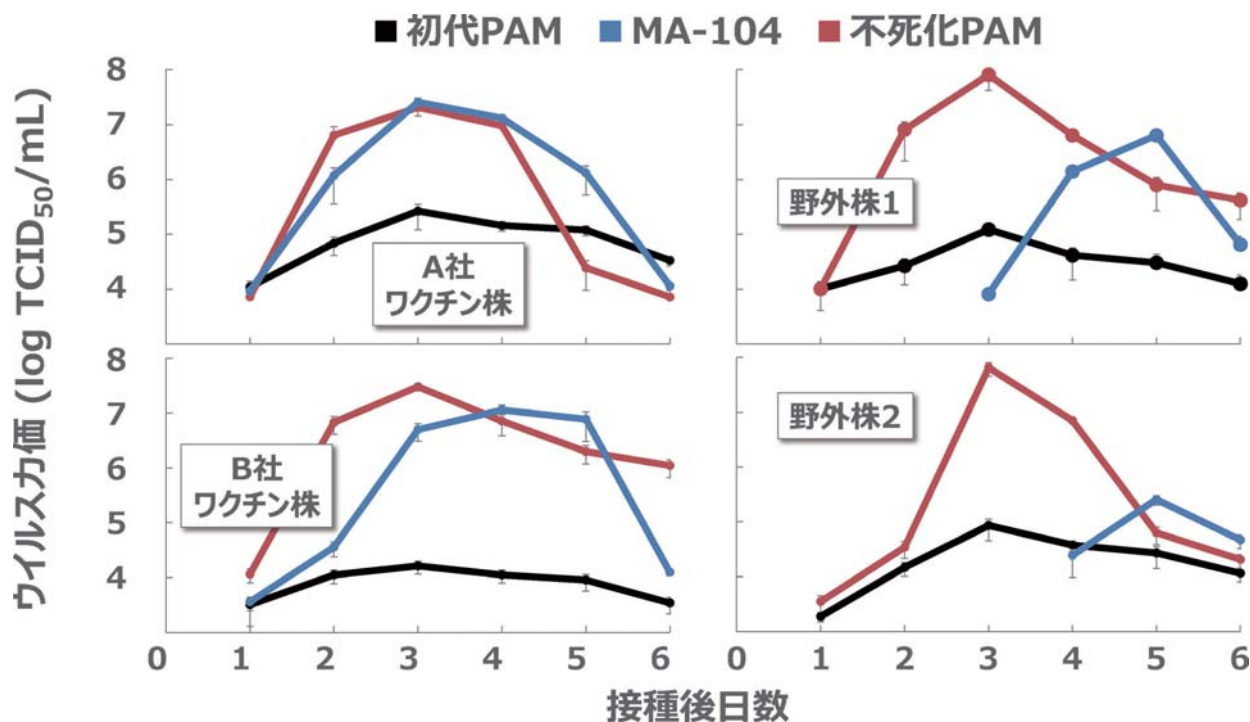


図4 不死化 PAM 細胞株における PRRS ウイルスの増殖性
 あらかじめ初代培養 PAM、MA-104 細胞、不死化 PAM 細胞株を用いて力価を測定した 4 種の PRRS ウイルス株を、各細胞 (5×10^4 個/穴、6 穴プレート) に感染多重度 (MOI)=0.01 で接種した。経日的に回収した培養上清中のウイルス力価を、不死化 PAM 細胞株を用いて測定した。いずれのウイルス株も不死化 PAM 細胞株において短期間で高力価まで上昇したこと、不死化 PAM 細胞株における PRRS ウイルスの高い増殖性が示された。

された。したがって「PRRS ウイルス持続感染細胞」は、感染性ウイルスを産生しながら分裂・増殖を繰り返す一方で、外部からの新たな PRRS ウイルス感染に対しては抵抗性を示すことが明らかとなった。このような現象は、ウイルス学領域において「ウイルス干渉作用 (Virus Interference)」として知られ、フラビウイルス科の牛ウイルス性下痢ウイルスやレトロウイルス科のネコ白血病ウイルスをはじめ、様々なウイルスで確認されているが、アルテリウイルス科ウイルスでは報告がないことから、*in vitro* レベルの新知見と考えている。

ワクチンに関する教科書的な一般論として、弱毒生ワクチンの接種により誘導される免疫は、比較的長期間 (多くの場合で年単位) に渡って持続するとされている。ところが PRRS 弱毒生ワクチンの場合、母豚に対して数か月おきに繰り返し接種する農場が多く、1年に6回も接種している農場さえある。PRRS の継続的な被害に悩む各農場が試行錯誤の結果としてたどり着いた最適解であることから、この特殊な弱毒生ワクチン接種スケジュールは PRRS ウイルスが備える何らかの特性を反映している可能性

が高い。そして、われわれが上記の研究で確認したウイルス干渉作用は、免疫学的セオリーが当てはまらない PRRS 弱毒生ワクチン接種スケジュールの妥当性を支持するウイルス学的な根拠となるかもしれない。つまり—①弱毒生ワクチンを接種されたブタ体内の肺胞マクロファージは、ワクチン株が潜伏感染した状態となり、野外株の感染に対して抵抗性を示す。②生体内のマクロファージは絶えずターンオーバーしており、局所のマクロファージが数か月程度で寿命を迎える一方で、新たなマクロファージが造血器官の骨髄から供給される。③ワクチン接種後、時間の経過とともに新たなマクロファージ=ワクチン株非感染マクロファージの割合が増加し、個体としての野外株に対する感受性や発症リスクが相対的に上昇する。④一定期間後にあらためて弱毒生ワクチンを再接種し、ワクチン株潜伏感染マクロファージの割合を増加させることで、野外株に対する防御体制を強化できる。—といったシナリオを描くことができる。現時点でこのシナリオは仮説に過ぎず、実際に生体内で起きていることが確認されたわけではないが、PRRS 弱毒生ワクチンの頻回接種

の必要性・重要性を議論する上では一定の説得力がある。そもそもウイルス干渉作用の作用機序は、ウイルス側の要因、宿主側の要因、あるいはその両方による場合など、個々のウイルスによって異なることが知られている。われわれが PRRS ウイルスで確認したウイルス干渉作用の詳細が明らかになれば、より効果的なワクチンの接種方法や、全く新しいタイプのワクチン開発につながる知見が得られるかもしれない。

おわりに

これまでの PRRS 研究は、免疫学者や病理学者、臨床獣医師などを中心に進められてきた。その結果、臨床的な経過や免疫応答、病態変化など、発症豚の生体反応に関する様々な知見が蓄積されてきたが、その一方でウイルス学的な知見の取得は遅れている。今後、われわれのようなウイルス学者の当該研究領域への参画が増え、従来とは異なる視点から新たな知見が提供されることで、より効果的な PRRS 制御が実現し、養豚産業の発展につながることを願っている。

参考文献

- Nathues, H., Alarcon, P., Rushton, J., Jolie, R., Fiebig, K., Jimenez, M., Geurts, V., Nathues, C., 2017. Cost of porcine reproductive and respiratory syndrome virus at individual farm level – An economic disease model. *Prev. Vet. Med.* **142** : 16–29.
- Montaner-Tarbes, S., Del Portillo, H. A., Montoya, M., Fraile, L., 2019. Key Gaps in the Knowledge of the Porcine Respiratory Reproductive Syndrome Virus (PRRSV). *Front. Vet. Sci.* **6** : 38.
- 山根逸郎. 2010. 日本の豚繁殖・呼吸障害症候群 (PRRS) による経済的被害の現状. *日獣会誌*, **63** : 413–416.
- Zhou, L., Chen, S., Zhang, J., Zeng, J., Guo, X., Ge, X., Zhang, D., Yang, H., 2009. Molecular variation analysis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in China. *Virus Res.* **145** : 97–105.
- An, T. Q., Tian, Z. J., Xiao, Y., Li, R., Peng, J. M., Wei, T. C., Zhang, Y., Zhou, Y. J., Tong, G. Z., 2010. Origin of highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus, China. *Emerg. Infect. Dis.* **16** : 365–367.
- Tian, K., Yu, X., Zhao, T., Feng, Y., Cao, Z., Wang, C., Hu, Y., Chen, X., Hu, D., Tian, X., Liu, D., Zhang, S., Deng, X., Ding, Y., Yang, L., Zhang, Y., Xiao, H., Qiao, M., Wang, B., Hou, L., Wang, X., Yang, X., Kang, L., Sun, M., Jin, P., Wang, S., Kitamura, Y., Yan, J., Gao, G. F., 2007. Emergence of fatal PRRSV variants : unparalleled outbreaks of atypical PRRS in China and molecular dissection of the unique hallmark. *PLoS ONE* **2** : e526.
- Yoshii, M., Kaku, Y., Murakami, Y., Shimizu, M., Kato, K., Ikeda, H., 2005. Genetic variation and geographic distribution of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Japan. *Arch. Virol.* **150** : 2313–2324.
- Van Breedam, W., Delputte, P. L., Van Gorp, H., Misinzo, G., Vanderheijden, N., Duan, X., Nauwynck, H. J., 2010. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus entry into the porcine macrophage. *J. Gen. Virol.* **91** : 1659–1667.
- Snijder, E. J., Kikkert, M., Fang, Y., 2013. Arterivirus molecular biology and pathogenesis. *J. Gen. Virol.* **94** : 2141–2163.
- Fukunaga, W., Hayakawa-Sugaya, Y., Koike, F., Van Diep, N., Kojima, I., Yoshida, Y., Suda, Y., Masatani, T., Ozawa, M., 2021. Newly-designed primer pairs for the detection of type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus genes. *J. Virol. Methods* **291** : 114071.

(2023年8月25日修正)

レビュー

近年、国内で分離される豚丹毒菌 M203/I257 型変異株の性状について

森元美紗子

はじめに

豚丹毒菌 (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) は非常に広い宿主域をもち、豚をはじめとする多くの家畜 (馬、羊、鶏および七面鳥など) や野生の哺乳類、鳥類、さらには魚類からも分離される [8, 14]。特に養豚産業においては世界中で甚大な経済的損失を与えていることから、わが国では届出伝染病に指定されている。本菌は鞭毛および線毛などの移動・定着器官を有さず、芽胞も形成しないグラム陽性小桿菌で、菌体細胞壁の耐熱性抗原により 15 種類以上の血清型に分けられる。なかでも豚に強い病原性を示す血清型は、1a、1b および 2 であり、これらの血清型は人および鶏に対しても病原性を示す [8, 14]。菌体表面に発現する Spa (Surface protective antigen) A タンパク質は、豚丹毒菌の感染防御ならびに病原性に関わる抗原として、多くの研究が報告されている [2, 15, 16]。

本稿では、筆者が取り組んできた豚丹毒菌株の疫学調査 [4] の内容から明らかとなった近年の日本国内の流行株について解説する。さらに、その流行の原因解明を目的として行った、国内で分離した菌株の性状と病原性 [5] および市販ワクチンの有効性 [6] に関する検討について紹介する。

1. 国内の豚丹毒菌の疫学調査

(M203/I257 型変異株の流行継続の確認)

1970 年代以降、我が国では豚丹毒生ワクチンおよび不活化ワクチンの普及により、養豚場における豚丹毒の発生は激減した。しかし、2006 年以降、次第にワクチン接種率が低下し、再び豚丹毒の発生が増加した [17]。2008 年以前は血清型 1a、1b および 2 の野外株が多く報告されていたが [3]、2008 年から 2011 年にかけて発生した多くの豚丹毒は、これまでに報告されてこなかった遺伝子変異を持つ変異株によって引き起こされた [11]。その遺伝子変異は、Spa 遺伝子可変領域の塩基配列解析により、SpaA タンパク質の 203 位のアミノ酸残基がイソロイシンからメチオニンに、257 位のアミノ酸残基がリシンからイソロイシンになるようそれぞれ非同義置換していたことが明らかとなり、血清型 1a の新しい変異株 (M203/I257 型変異株) とされた。この他にも、少数ながら 195 位のアミノ酸残基がアスパラギン酸からアラニンにのみ置換した株 (A195 型変異株) および 203 位のアミノ酸残基が、イソロイシンからメチオニンにのみ置換した株 (M203 型変異株) も発見された [7, 11, 13]。

そこで、筆者らは国内における野外変異株の発生動向を把握するため、2012 年から 2019 年に養豚場

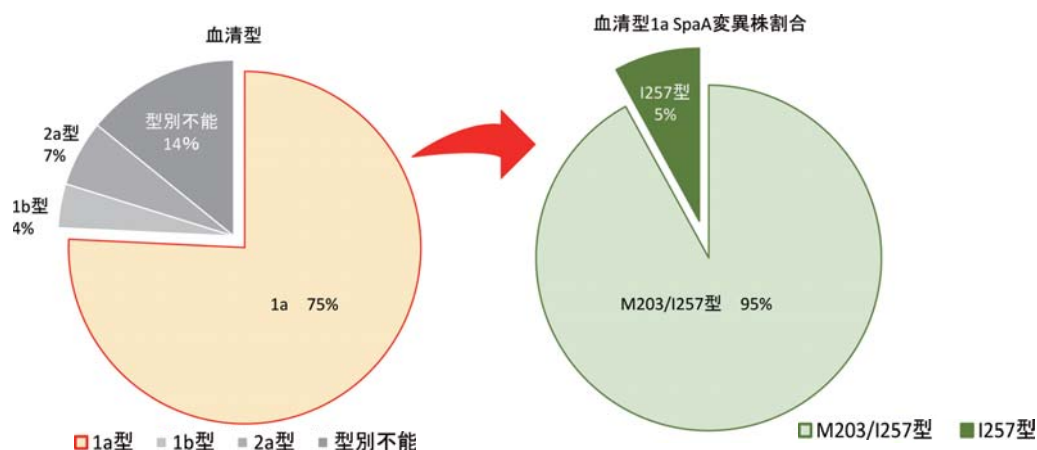


図 1 本研究で分離した豚丹毒菌の血清型の割合と血清型 1a の M203/I257 型変異株の割合

表1 病原性調査に使用した株

株名 (血清型)	<i>SpaA</i> 遺伝子塩基配列変異箇所 (アミノ酸配列)				
	555 (185)	584 (195)	609 (203)	726 (242)	769 (257)
藤沢株 (1a)	CCC (P)	GAT (D)	ATT (I)	GAG (Q)	CTT (K)
宮崎 a 変異株 (1a、M203/I257 型変異株)	CCC (P)	GAT (D)	ATG (M)	GAG (Q)	ATT (I)
千葉変異株 (1a、M203/I257 型変異株)	CCC (P)	GAT (D)	ATG (M)	GAG (Q)	ATT (I)
宮崎 b 株 (1b)	CCA (P)	GAT (D)	ATT (I)	GAG (Q)	ATT (I)
長野株 (2a)	CCA (P)	AAT (N)	ATT (I)	GAG (Q)	ATT (I)

から日生研株式会社に依頼された病性鑑定材料 62 株と農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門から分与された 17 株の合計 79 株の遺伝子変異を同定した。調査の結果を図 1 に示す。分離した野外株のうち、75% (59 株/79 株) は血清型 1a で占められており、そのうち 95% (56 株) は M203/I257 型変異株、残りの 5% (3 株) は I257 型変異株であった。以上より、2008 年以降の国内養豚場において、M203/I257 型変異株が従来の野外株と交替して流行しており、その状況が 2019 年までは継続していると推察された。

2. 豚丹毒菌各血清型における増殖性の比較

血清型 1a の M203/I257 型変異株は、なぜ国内で感染の主流となったのであろうか。この原因を探るため、我々は近年分離した M203/I257 型変異株 2 株 (宮崎 a 変異株、千葉変異株)、血清型 1b の 1 株 (宮崎 b 株) および 2a の 1 株 (長野株) の計 4 株について、血清型 1a の藤沢株を対照とし、各株の増殖性を比較した。実験に供試した株の *SpaA* 遺伝子の変異箇所を表 1 に示す。

はじめに、各株の増殖性を液体培地で比較したところ、対数増殖期では、株間で増殖速度に有意な差は認められなかった。一方、定常期の最大菌量は血清型 1a の藤沢株、宮崎 a 変異株および千葉変異株で 10^{10} CFU/mL 以上に達したが、血清型 1b の宮崎 b 株および血清型 2a の長野株では、それぞれ 7.0×10^9 CFU/mL および 3.6×10^9 CFU/mL と劣っていた (図 2A)。

続いて、各株の増殖性の違いを直接比較するため、競合継代試験を行った。競合継代試験とは、増殖性を比較したい 2 つの株を等量混合して培養した後、一定希釈したものを再度培養することを 10 回繰り返す。

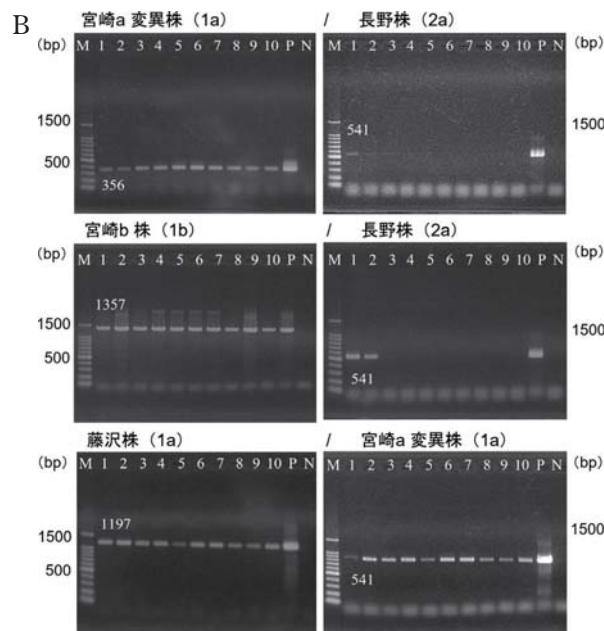
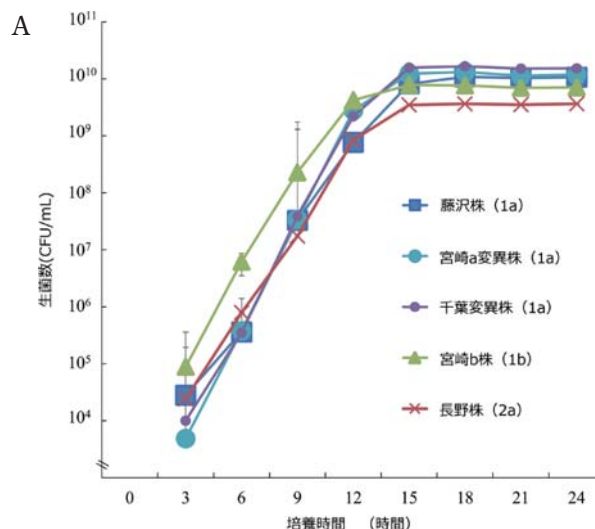


図2 豚丹毒菌各血清型における増殖性

A) 液体培養における各株の増殖曲線。誤差範囲は標準偏差を示す。

B) 2 株の競合継代試験。それぞれの段 (上段、中段、下段) において左右の株を競合継代した。PCR の方法については既報 [9, 10] に従った。バンドの上下にある数字は、増幅したそれぞれの遺伝子断片サイズ (bp) を示す。泳動写真上部の M は DNA サイズマーカー (100 bp)、数字は継代回数、P は陽性対照、N は陰性対照を示す。

返し、どちらの株が優勢に増殖するのかを比較する試験である。液体培養試験で増殖性が劣っていた血清型 2a の長野株は、1a 変異株との競合継代試験に供すると、3 継代で検出限界以下になった (図 2B 上段)。同様の成績は血清型 2a の長野株と血清型 1b の宮崎 b 株間でも生じ、わずか 2 継代で長野株は検出限界以下になった (図 2B 中段)。一方、1a 型豚丹毒菌 3 株 (藤沢株、宮崎 a 変異株および千葉変異株) のいずれかをを用いた 2 株間で試験した場合、いずれの株においても増殖優位性は認められなかった (図 2B 下段)。以上の成績から、M203/I257 型変異株が主流な流行株となった原因は、菌の増殖性以外の可能性が示唆された。

3. 豚丹毒菌各血清型における細胞接着能の比較

豚丹毒菌は侵入経路の 1 つとして、豚の血管内皮細胞 (Porcine Endothelial Cells、PECs) に付着し、侵入することが知られており、その際に SpaA タンパク質は豚丹毒菌の細胞接着に参与する [1]。そこで、PECs に対する上記 4 株の細胞接着能を調べた。24 ウェルプレートの各ウェルに PECs をコンフルエントまで培養し、あらかじめ菌量を調製した各菌株をウェル内に滴下し、一定時間静置した後に細胞表面を洗浄し、PECs に接着していない豚丹毒菌を除去した。その後、PECs を破碎して寒天に塗布・培養して PECs に接着している豚丹毒菌数を調べた。藤沢株の細胞接着率に対する相対割合として評価したところ、血清型 1a の宮崎 a 変異株、千葉変異株と血清型 1b の宮崎 b 株は、藤沢株との間に差は認められなかった。一方、血清型 2a の長野株の細胞接着能は、藤沢株と比較して有意に低かった (図 3)。以上の成績から、血清型 2a の菌株の細胞接着能は、血清型 1a の藤沢株より劣ることが示された。

4. マウスにおける豚丹毒菌各株の病原性比較

続いて、藤沢株を含む 5 株のマウスにおける病原性を解析した。マウスに 1~2 CFU の各菌株を皮下接種したところ、血清型 1a の藤沢株、宮崎 a 変異株および千葉変異株は、接種後 3~4 日に接種した全 10 匹が死亡した (図 4)。一方、血清型 1b の宮崎 b 株を接種した 10 匹のマウスのうち、7 匹は接

種後 3~4 日に死亡したが、3 匹は生残した。血清型 2a の長野株を接種したマウス 10 匹では、4 匹が接種後 3~6 日に死亡し、6 匹が生残した。以上のように、血清型 1a の 3 株は血清型 1b および 2a の株に比べて、マウスに対する病原性が高いという成績が得られたが、血清型 1a の M203/I257 型変異株

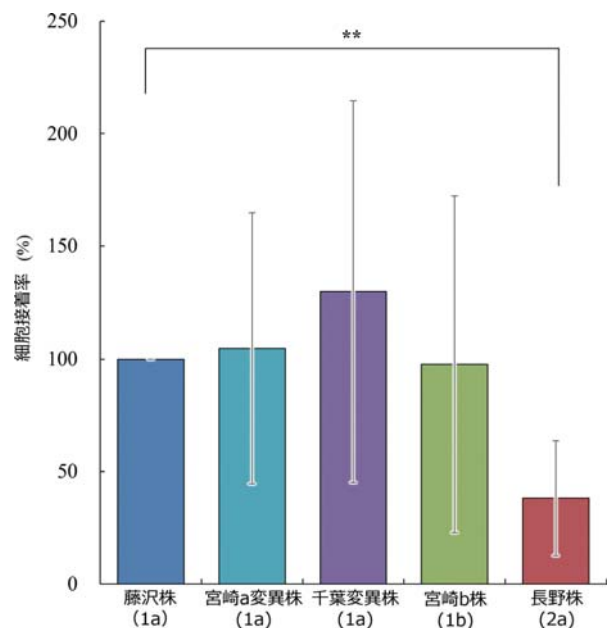


図 3 豚丹毒菌各血清型における細胞接着能
PECs 細胞における各血清型の細胞接着能を、藤沢株の細胞接着率 (100%) に対する相対割合として評価した。誤差範囲は標準偏差を示す。Student's *t*-test による統計解析を実施。 (** $p < 0.05$)

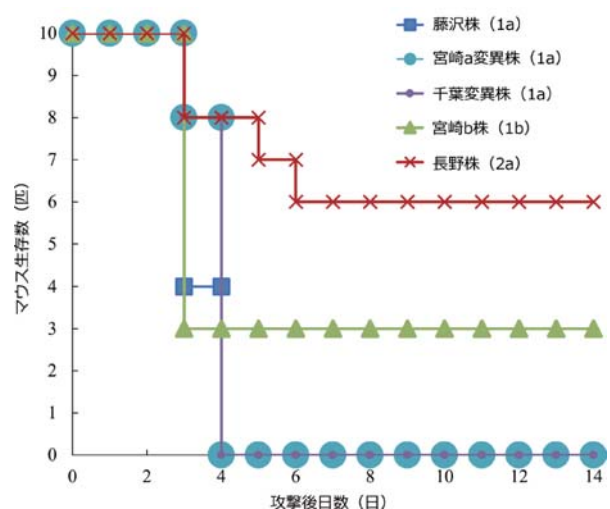


図 4 豚丹毒菌接種後のマウスの生存数
各群 10 匹のマウスの生存数を Kaplan-Meier 法で示した。

と藤沢株における病原性の違いは認められなかった(図4)。

5. 豚における豚丹毒菌各株の病原性比較

これまでに血清型 1a の M203/I257 型変異株の増殖性、細胞接着能およびマウスにおける病原性を比較したが、明確な違いは認められなかった。そこで、 1×10^8 CFU の各菌株をそれぞれ豚 3 頭に皮下接種し、その病原性を比較した。各株を接種後 7 日まで臨床症状を観察したところ、血清型 1a の藤沢株を接種した 3 頭中 2 頭の豚が、接種後 4 日または 5 日で死亡または起立不能となり、安楽殺に至った。生残した 1 頭は、豚丹毒菌感染に典型的な症状である発熱、関節炎および菱形疹を呈した。

血清型 1a の宮崎 a 変異株または千葉変異株を接種した 3 頭中 2 頭の豚は、接種後 3 日以内に死亡または起立不能となり、安楽殺に至った。生残した 1 頭は、どちらも接種後 2~7 日まで、一過性の発熱および菱形疹を呈した。

血清型 1b の宮崎 b 株を接種した 3 頭は、接種後 3 日で一過性の発熱を示し、接種後 3~7 日で菱形疹を呈したものの、すべての個体が試験期間終了の

7 日まで生残した。

血清型 2a の長野株を接種した 3 頭は、2 頭が一過性の発熱を示し、1 頭が接種後 4 日、他の 1 頭が接種後 7 日で菱形疹と関節炎を伴ったが、残る 1 頭は臨床症状を示さず、観察期間終了まで全頭生残した。安楽殺を含む死亡、発熱、関節炎、元気消失および食欲不振などの臨床症状をスコア化し、加算したものを臨床症状スコアの総合点として、藤沢株と比較した(図5)。藤沢株と血清型 1a の M203/I257 型変異株とのスコアは有意差が認められなかったが、藤沢株と血清型 1b の宮崎 b 株および血清型 2a の長野株との間では有意差が認められた。

6. 豚丹毒不活化ワクチンの変異株に対する有効性

内山らは弱毒豚丹毒生ワクチン(血清型 1a 小金井株)を接種した豚を用いて、M203/I257 型変異株豚丹毒菌攻撃にも防御効果を発揮することを報告している[12]。一方、近年の我が国で使用される豚丹毒ワクチンの半分以上を不活化ワクチンが占めている。そこで、本章では血清型 2a の豚丹毒菌多摩 96 株を抗原とする豚丹毒菌不活化ワクチン(スワインテクト SER-ME、日生研株式会社)投与豚

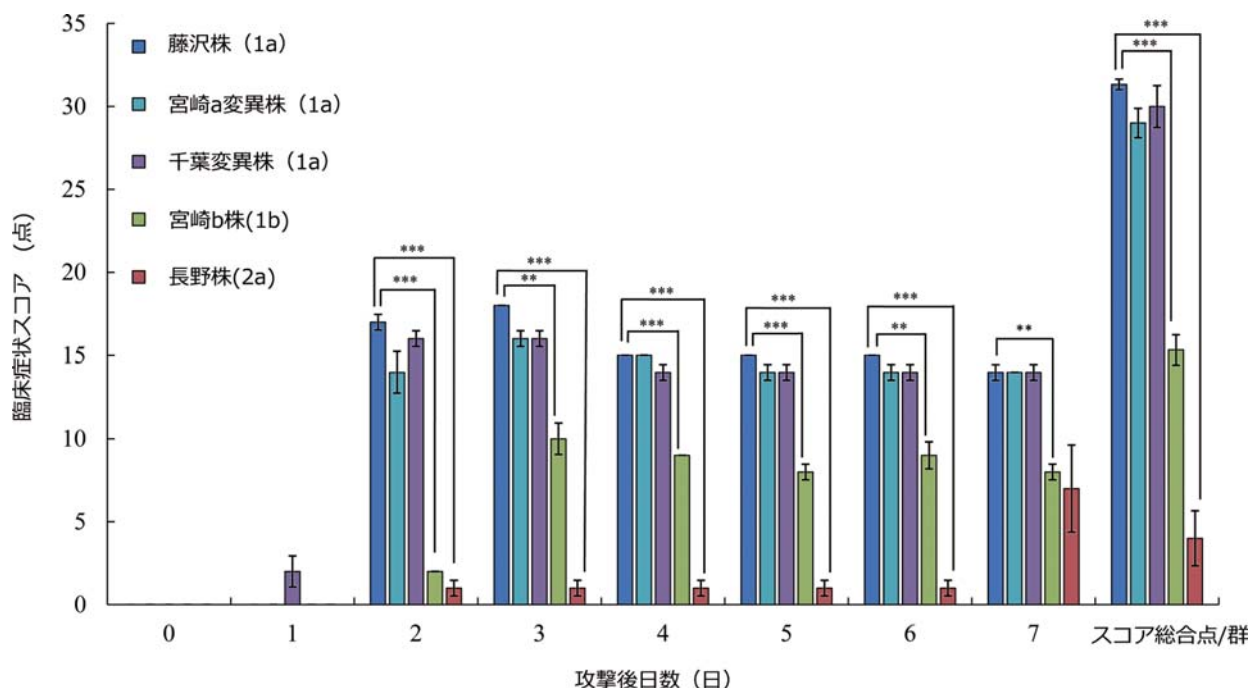


図5 豚丹毒菌接種後の豚における臨床症状スコア

豚に各株を皮下接種した後、7日間の臨床症状をスコアリングした。発熱、関節炎、沈鬱、食欲不振および接種部位の発疹を+1、頸部までの発疹を+2、全身発疹を+3、死亡を+7とし、各群の総合点を示した。誤差範囲は標準偏差を示す。Student's *t*-testによる統計解析を実施。(*** $p < 0.01$ 、** $p < 0.05$)

表2 豚を用いた攻撃試験における群構成

群	供試頭数	攻撃株
1. 不活化ワクチン投与群	4	藤沢株
2. 非投与群	4	
3. 不活化ワクチン投与群	4	宮崎 a 変異株 (M203/I257 変異株)
4. 非投与群	4	

に M203/I257 型変異型豚丹毒菌攻撃を行い、その有効性を検証した試験について述べる。

豚丹毒菌抗体陰性の豚を 4 頭ずつ 4 群に振り分け、その内の 2 群にスワインテクト SER-ME を用法・用量に従い 3 週間隔で 2 回投与した。ワクチン投与群 2 群と非投与の対照群 2 群を設定し、最終免疫後 2 週で攻撃を行った。攻撃には血清型 1a の藤沢株または M203/I257 型変異株の宮崎 a 変異株を用い (表 2)、攻撃後 2 週間臨床観察を行った。

生菌発育凝集反応 (GA test) および市販の抗豚丹毒菌抗体測定 ELISA キット (CIVTEST SUIS SE/MR indirect ELISA kit; HIPRA, Amer, Spain) を用いて、抗体価を測定した結果、試験開始時には全頭陰性であったが、ワクチンを投与した豚では、2 回目免疫後 2 週に抗体応答が認められた (図 6)。これらの群の豚を藤沢株または宮崎 a 変異株で攻撃したところ、不活化ワクチン非投与群 2 においては、豚丹毒菌藤沢株で攻撃後 3 日に 2 頭死亡、4 日に 1 頭死亡、9 日目に 1 頭死亡という経過をたどった。また、不活化ワクチン非投与群 4 においては、安楽殺 1 頭も含めて宮崎 a 変異株で攻撃後 3 日で 4 頭全

頭が死亡した (図 7)。一方、不活化ワクチン投与群 1 および 3 では、それぞれの血清型 1a の藤沢株または M203/I257 型変異株の攻撃に対して全頭が生存した。以上より、不活化ワクチンが M203/I257 型変異株に対して有効であることが確認された。

7. 最後に (まとめ)

本稿では豚丹毒菌流行株の変遷と細菌学的性状ならびにその病原性について、これまで筆者らが取り組んできた研究の一部をまとめて紹介した。これまでの我々の研究により、(1) M203/I257 型変異株の流行は 2011 年以降も継続しており、分離株の多数を占めていること、(2) M203/I257 型変異株の液体培地での増殖性、PECs への接着能および *in vivo* での病原性は、血清型 1a の藤沢株と差が認められないこと、(3) 豚での感染・防御試験により、市販されている生ワクチンの投与 [12] だけでなく不活化ワクチンを使用することでも、M203/I257 型変異株による被害を防止できることが明らかとなった。しかし、一連の研究では M203/I257 型変

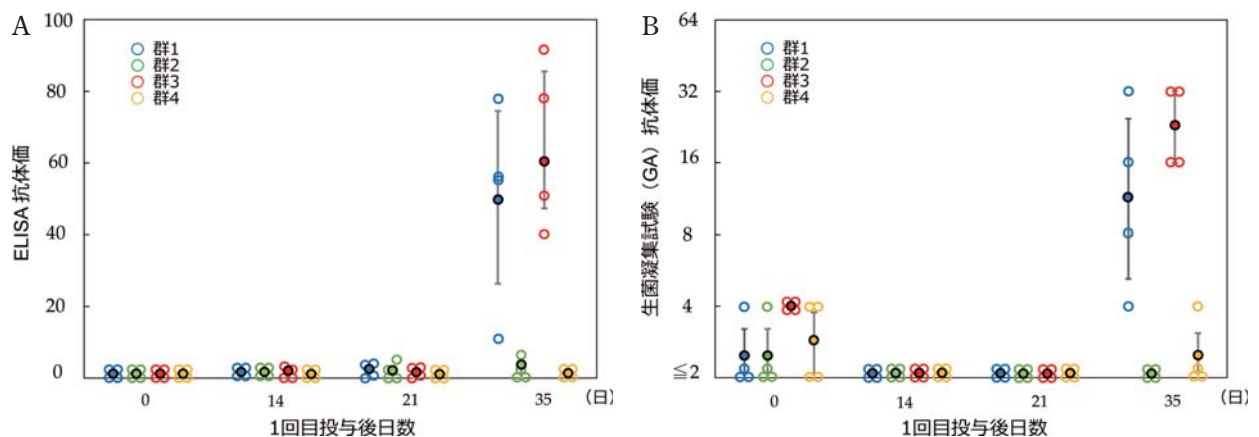


図6 ワクチン投与後の ELISA 抗体価と生菌凝集反応 (GA) 抗体価

A) ELISA 抗体価

B) 生菌凝集反応 (GA) 抗体価を示す。それぞれ横軸は 1 回目投与時を 0 日として、14 日目 (1 回目投与後 2 週)、21 日目 (2 回目投与直前)、35 日目 (2 回目投与後 2 週) の 4 点を示した。各個体の抗体価は白抜き丸で示し、各群の平均値は塗りつぶした丸で示した。誤差範囲は標準偏差を示す。

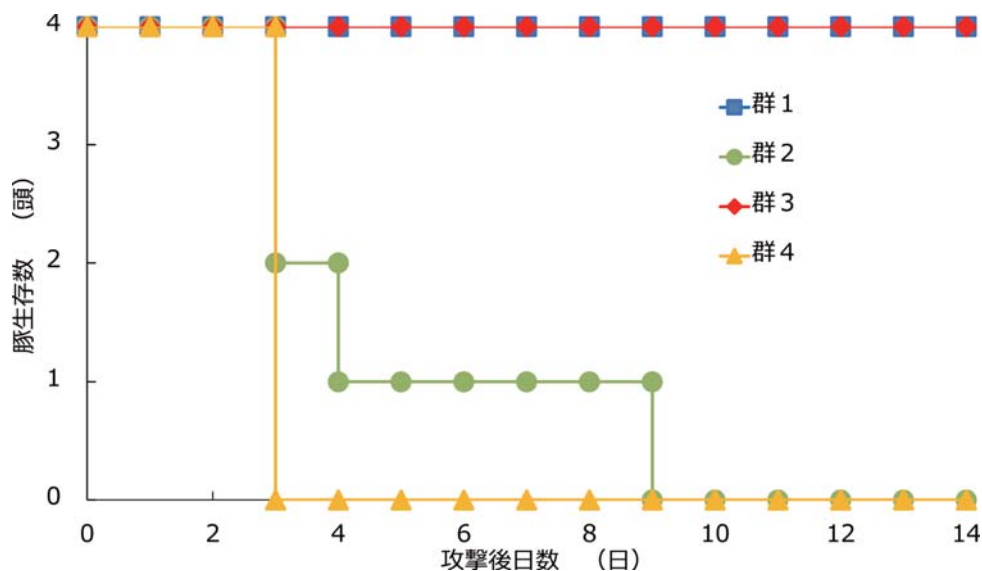


図7 豚丹毒菌攻撃後の各群における生存個体数
各群4頭の豚の生存数をカプラン・マイヤー法で示した。

異株が自然界で選択され、国内において豚で流行を継続している原因を明らかにできなかった。今後は研究の視点を変え、豚丹毒菌を豚に伝播する動物あるいは豚丹毒菌が存在する可能性のある汚水および土壌など、環境での M203/I257 型変異株の特徴について検討が必要だろう。本研究で得られた一連の知見が、今後の養豚業界における豚丹毒菌制御の一助になれば幸いである。

謝辞

これまで本研究のためにご助言と一部の株を分与いただいた下地善弘先生（農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門）および本研究にご協力頂いた弊所の皆様に深謝いたします。

文献

1. Harada, T., Ogawa, Y., Eguchi, M., Shi, F., Sato, M., Uchida, K., Nakayama, H., Shimoji, Y. 2014. Phosphorylcholine and SpaA, a choline-binding protein, are involved in the adherence of *Erysipelothrix rhusiopathiae* to porcine endothelial cells, but this adherence is not mediated by the PAF receptor. *Vet Microbiol.* **172** : 216-222.
2. Imada, Y., Goji, N., Ishikawa, H., Kishima, M., Sekizaki, T. 1999. Truncated surface protective antigen (SpaA) of *Erysipelothrix rhusiopathiae* serotype 1a elicits protection

against challenge with serotypes 1a and 2b in pigs. *Infect Immun.* **67** : 4376-4382.

3. Imada, Y., Takase, A., Kikuma, R., Iwamaru, Y., Akachi, S., Hayakawa, Y. 2004. Serotyping of 800 strains of *Erysipelothrix* isolated from pigs affected with erysipelas and discrimination of attenuated live vaccine strain by genotyping. *J Clin Microbiol.* **42** : 2121-2126.
4. Morimoto, M., Kato, A., Kojima, H., Akaike, Y., Nogami, K., Sasakawa, C., Nagai, S., To, H. 2012. Serovars and SpaA Types of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Isolated from Pigs in Japan from 2012 to 2019. *Curr Microbiol.* **78** : 55-66.
5. Morimoto, M., Kato, A., Akaike, Y., Nogami, K., Ono, H., Furusawa, T., Kojima, H., Sasakawa, C. 2022. Comparative study of the phenotype and virulence of recent serovar 1a, 1b, and 2a isolates of *Erysipelothrix rhusiopathiae* in Japan. *Vet Microbiol.* **270** : 109458.
6. Morimoto, M., Kato, A., Nogami, K., Akaike, Y., Furusawa, T., Kojima, H., Sasakawa, C. 2022. The Swine Erysipelas Vaccine SER-ME Effectively Protects Pigs against Challenge with the *Erysipelothrix rhusiopathiae* M203/I257 SpaA Type Variant. *Vet. Sci.* **9** : 382.
7. Ogawa, Y., Shiraiwa, K., Ogura, Y., Ooka, T., Nishikawa, S., Eguchi, M., Hayashi, T., Shimoji, Y. 2017. Clonal Lineages of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Responsible for Acute Swine Erysipelas in Japan Identified by Using Genome-Wide Single-Nucleotide Polymorphism Analysis. *Appl Environ Microbiol.* **83** : 11.

8. Opriessing, T., Coutinho, TA., Erysipelas. 2019. Erysipelas. pp 835–843. In: Diseases of swine, 11th ed. (Zimmerman, JJ., Karriker, LA., Ramirez, A., Schwartz, KJ., Stevenson, GW., Zhang, J. eds.), Wiley–Blackwell. United States.
9. Shiraiwa, K., Ogawa, Y., Nishikawa, S., Eguchi, M., Shimoji, Y. 2017. Multiplex PCR assay for the simultaneous detection and differentiation of clonal lineages of *Erysipelothrix rhusiopathiae* serovar 1a strains currently circulating in Japan. *J Vet Med Sci.* **79** : 1318–1322.
10. Shiraiwa, K., Ogawa, Y., Nishikawa, S., Eguchi, M., Shimoji, Y. 2018. Identification of serovar 1a, 1b, 2, and 5 strains of *Erysipelothrix rhusiopathiae* by a conventional gel–based PCR. *Vet Microbiol.* **225** : 101–104.
11. To, H., Sato, H., Tazumi, A., Tsutsumi, N., Nagai, S., Iwata, A., Nagano, T. 2012. Characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* strains isolated from recent swine erysipelas outbreaks in Japan. *J Vet Med Sci.* **74** : 949–953.
12. Uchiyama, M., Yamamoto, K., Ochiai, M., Yamamoto, T., Hirano, F., Imamura, S., Nagai, H., Ohishi, K., Horiuchi, N., Kijima, M. 2014. Prevalence of Met–203 type spaA variant in *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolates and the efficacy of swine erysipelas vaccines in Japan. *Biologicals.* **42** : 109–113.
13. Uchiyama, M., Shimazaki, Y., Isshiki, Y., Kojima, A., Hirano, F., Yamamoto, K., Kijima, M., Nagai, H. 2017. Pathogenic characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* Met–203 type SpaA strains from chronic and subacute swine erysipelas in Japan. *J Vet Med Sci.* **79** : 18–21.
14. Wang, Q., Chang, BJ., Riley, TV. *Erysipelothrix rhusiopathiae*. 2009. *Vet Microbiol.* **140** : 405–417.
15. Wu, C., Zhang, Z., Kang, C., Zhang, Q., Zhu, W., Zhang, Y., Zhang, H., Xiao, J., Jin, M. 2022. The C–Terminal Repeat Units of SpaA Mediate Adhesion of *Erysipelothrix rhusiopathiae* to Host Cells and Regulate Its Virulence. *Biology (Basel)*. **11** : 1010.
16. Zhu, W., Wang, Y., Cai, C., Li, J., Wu, C., Kang, C., Jin, M. 2017. *Erysipelothrix rhusiopathiae* recruits host plasminogen via the major protective antigen SpaA. *FEMS Microbiol Lett.* **364** : 5.
17. 島田英明. 2007. 豚丹毒の問題点とワクチンによる対策の要点 SDI. 第 13 号, p1.

(研究員)

お知らせ

研修者・見学者受入状況 (2022年4月から2023年3月)

来所日・期間	所属機関・人数	研修・見学内容
2022年 6月20日～24日	東京都家畜保健衛生所 職員 1名	技術習得
7月21日	東京都立東大和南高等学校 教員 1名	施設見学
8月22日～26日	東京大学農学部獣医学専修 学生 1名	インターンシップ
8月22日	群馬県立太田高等学校 生徒 1名	企業インタビュー
10月19日	群馬県立太田高等学校 生徒 1名	施設見学

2023年度定時評議員会及び理事会開催

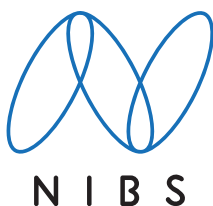
当研究所の2023年6月22日開催定時評議員会及び理事会の決議を経て次期評議員、理事及び監事は以下のとおりとなりましたので御報告申し上げます。

1. 評議員

さ さ き の お や ま て じ ょ う じ こ が さ と し あ ん ざ い と お る は が た け し
佐々木 伸雄 山手 丈至 古我 知史 安齊 了 芳賀 猛

2. 理事・監事

氏名	役職	担当
ながい しんや 長井 伸也	理事長	経営統括
すぎうら かつあき 杉浦 勝明	所長	研究及び検査
つちや こうたろう 土屋 耕太郎	常務理事	経営企画
りん しほう 林 志鋒	常務理事	管理
さか よしぞう 小坂 善三	監事	
ながわ ようじ 長澤 洋二	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628号) 令和5年6月25日印刷 令和5年7月1日発行(第69巻第3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/河島奈悠(委員長)、高橋真理、高井亮輔
事務/経営企画部
印刷所 株式会社 精興社
(無断転載を禁ず)