

日本農学アカデミーシンポジウム
2020年11月7日

家畜・家禽におけるウイルス病

農研機構・動物衛生研究部門
ウイルス・疫学研究領域
真瀬昌司

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 (農研機構、NARO)



本部	果樹茶業研究部門	次世代作物開発研究センター
食農ビジネス推進センター	野菜花き研究部門	農業技術革新工学研究センター
北海道農業研究センター	畜産研究部門	農業環境変動研究センター
東北農業研究センター	動物衛生研究部門	高度解析センター
中央農業研究センター	農村工学研究部門	遺伝資源センター
西日本農業研究センター	食品研究部門	種苗管理センター
九州沖縄農業研究センター	生物機能利用研究部門	生物特定産業技術研究支援センター

2001年に国の12の研究機関を整理統合し「農業技術研究機構」として発足。20の研究センター・部門等があり、研究活動を通じて農業・食料・環境に関する直面するさまざまな問題の解決と国民が期待する社会の実現に貢献していきます。

農研機構



動物衛生研究部門(つくば)



動物を衛る、ヒトを衛る



動物はヒトと深く関係し、私たちの生活の中で大きな役割を担っています。特に、牛乳、肉類、卵などの畜産物は、私たちの生活に欠かすことができません。安全で良質な畜産物は、健康な家畜から生産されます。また、動物は、科学技術進展への寄与や、人々の心の潤いにも大きな役割を果たしています。しかし、これら動物もさまざまな病気にかかります。彼らの健康を衛ることは、私たちの生活にとって大変重要です。

農研機構 動物衛生研究部門は、「動物を衛る、ヒトを衛る」をモットーに動物疾病の予防、診断および治療に関して基礎から応用まで幅広い研究を行っています。また、国内唯一の動物疾病の専門研究機関として、家畜伝染病の確定検査、診断液などの動物用生物学的製剤の製造と配布、国内外の獣医技術者に対する研修や講習も実施しています。

近年、動物衛生をめぐる国内外の情勢は大きく変化し、わが国の周辺諸国では新興・再興感染症をはじめとする重要疾病の発生が相次いでいます。当部門では、国際獣疫事務局（OIE）コラボレーティングセンターとしての活動をはじめ、海外機関と協力してこれらの問題解決に向けた国際貢献にも積極的に取り組んでいます。

動物衛生研究部門の組織



動物衛生研究部門長

研究推進部

疾病対策部

ウイルス・疫学研究領域

牛ウイルスユニット

感染生態ユニット

発病制御ユニット

疾病防除基盤ユニット

疫学ユニット

越境性感染症研究領域

インフルエンザユニット

口蹄疫ユニット(小平)

アフリカ豚熱ユニット(小平)

暖地疾病防除ユニット(鹿児島)

細菌・寄生虫研究領域

細胞内寄生菌ユニット

病原機能解析ユニット

ヨーネ病ユニット

腸管病原菌ユニット

寄生虫ユニット

病態研究領域

生化学ユニット

繁殖障害ユニット

病理ユニット

中毒・毒性ユニット

寒地酪農衛生ユニット(札幌)

家畜伝染病（法定伝染病）

家畜伝染病

- | | | |
|------------|-------------|-----------------|
| 01 牛疫 | 11 結核病 | 21 ASF（アフリカ豚熱） |
| 02 牛肺疫 | 12 ヨーネ病 | 22 豚水胞病 |
| 03 口蹄疫 | 13 ピロプラズマ病 | 23 家きんコレラ |
| 04 流行性脳炎 | 14 アナプラズマ病 | 24 高病原性鳥インフルエンザ |
| 05 狂犬病 | 15 伝達性海綿状脳症 | 25 低病原性鳥インフルエンザ |
| 06 水胞性口炎 | 16 鼻疽 | 26 ニューカッスル病 |
| 07 リフトバレー熱 | 17 馬伝染性貧血 | 27 家きんサルモネラ感染症 |
| 08 炭疽 | 18 アフリカ馬疫 | 28 腐蛆病 |
| 09 出血性敗血症 | 19 小反芻獣疫 | |
| 10 ブルセラ病 | 20 CSF（豚熱） | |

「家畜伝染病予防法」では、家畜の伝染性疾病のうち、その病性、発生状況、予防・治療法の有無、畜産情勢等を勘案し、発生による蔓延を防止するため、殺処分等の強力な措置を講ずる必要があるものを家畜伝染病（法定伝染病）として28疾病が指定されています。

届出伝染病

- | | | |
|-----------------|-------------------|-----------------|
| 01 ブルータング | 26 馬鼻肺炎 | 51 豚丹毒 |
| 02 アカバネ病 | 27 馬モルビリウイルス肺 | 52 豚赤痢 |
| 03 悪性カタル熱 | 28 馬痘 | 53 鳥インフルエンザ |
| 04 チュウザン病 | 29 野兔病 | 54 低病原性ニューカッスル病 |
| 05 ランピースキン病 | 30 馬伝染性子宮炎 | 55 鶏痘 |
| 06 牛ウイルス性下痢・粘膜病 | 31 馬パラチフス | 56 マレック病 |
| 07 牛伝染性鼻気管炎 | 32 仮性皮炎 | 57 伝染性気管支炎 |
| 08 牛白血病 | 33 伝染性膿疱性皮炎 | 58 伝染性喉頭気管炎 |
| 09 アイノウイルス感染症 | 34 ナイロビ羊病 | 59 伝染性ファブリキウス嚢病 |
| 10 イバラキ病 | 35 羊痘 | 60 鶏白血病 |
| 11 牛丘疹性口炎 | 36 マエディ・ビスナ | 61 鶏結核病 |
| 12 牛流行熱 | 37 伝染性無乳症 | 62 鶏マイコプラズマ病 |
| 13 類鼻疽 | 38 流行性羊流産 | 63 ロイコチトゾーン病 |
| 14 破傷風 | 39 トキソプラズマ病 | 64 あひる肝炎 |
| 15 気腫疽 | 40 疥癬 | 65 あひるウイルス性腸炎 |
| 16 レプトスピラ症 | 41 山羊痘 | 66 兎ウイルス性出血病 |
| 17 サルモネラ症 | 42 山羊関節炎・脳脊髄炎 | 67 兎粘液腫 |
| 18 牛カンピロバクター症 | 43 山羊伝染性胸膜肺炎 | 68 パロア病 |
| 19 トリパノソーマ病 | 44 オーエスキー病 | 69 チョーク病 |
| 20 トリコモナス病 | 45 伝染性胃腸炎 | 70 アカリンダニ症 |
| 21 ネオスポラ症 | 46 豚エンテロウイルス性脳脊髄炎 | 71 ノゼマ病 |
| 22 牛バエ幼虫症 | 47 豚繁殖・呼吸障害症候群 | |
| 23 ニパウイルス感染症 | 48 豚水疱疹 | |
| 24 馬インフルエンザ | 49 豚流行性下痢 | |
| 25 馬ウイルス性動脈炎 | 50 萎縮性鼻炎 | |

「家畜伝染病予防法」では、家畜伝染病(法定伝染病)のように強力な措置を講ずる必要はないものの、家畜伝染病(法定伝染病)との類症鑑別上問題となりやすい疾病や行政機関が早期に疾病の発生を把握し、その被害を防止することが必要な家畜伝染病(法定伝染病)に準じる重要な伝染性疾病を届出伝染病として71疾病が指定されています。

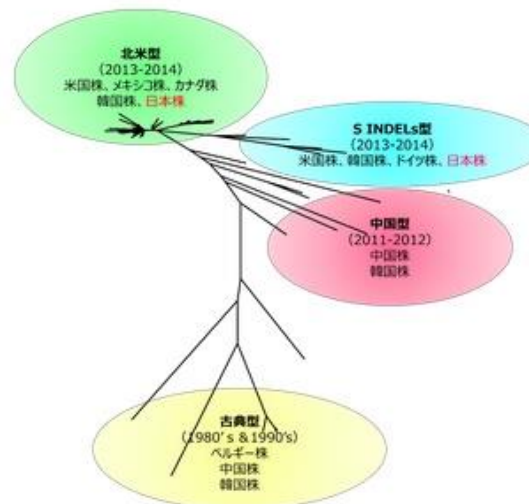
ウイルス・疫学研究領域

ウイルス・疫学研究領域では牛、豚、鶏などのウイルス感染症について、感染・発病メカニズムに関する研究や対策に必要な検査法や予防方法の開発を行っています。また、野外で問題となる家畜疾病の疫学に関する研究も実施しています。

日本はこれまでに多くの家畜疾病のコントロールに成功してきましたが、依然としてウイルスや細菌を原因とする家畜の感染症が問題となっています。特に、ウイルスは伝播力が強く、抗生物質などが効かないために、一度発生すると多くの動物が感染し、被害も大きくなる傾向があります。これらのウイルス感染症から動物を守るためには、原因ウイルスの病原性、増殖、伝播に関するメカニズム

や感染した動物の免疫応答や発病機構などの詳細を明らかにし、原因ウイルスの特性に応じた対策を講じることが必要です。また、感染した動物を確実に摘発できる検査技術の開発や被害の低減に効果があるワクチンの開発も重要です。当研究領域では、これらの目的を達成するために、将来の新技术を見据えた基礎的な研究から、野外実践可能な応用的な研究まで幅広い研究を進めています。

また、家畜疾病に対する総合的な対策を行うためには、動物個体のみならず、農場や地域を対象として疾病の発生状況や対策の効果を詳細に解析し、疾病発生リスク要因や対策の有効性を明らかにする必要があります。このため、当領域の疫学研究を専門とするユニットが、さまざまな手法やツールを用いて家畜疾病の疫学解析を実施し、疾病対策の提案を行っています。



全ゲノム解析によると近年日本で流行した豚流行性下痢ウイルスは世界的に流行した2つのタイプに含まれる

さまざまな動物種に感染するウイルス

代表的なもの：インフルエンザウイルス



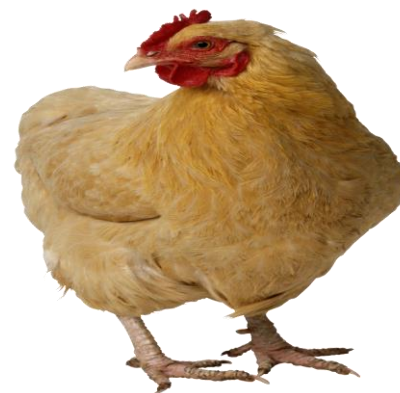
D型

主に呼吸器症状
ワクチンなし



A,D型

主に呼吸器症状
ワクチン有り



A型

高病原性(H5,7): 急死
低病原性: 呼吸器症状
や下痢、産卵低下
備蓄ワクチン有り

比較的感染する動物種が限られているウイルス



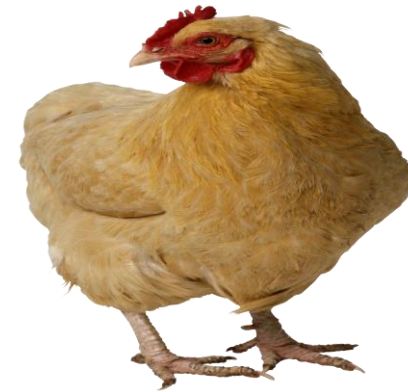
牛疫ウイルス

偶蹄類
高い致死性と伝染力
撲滅に成功！
ワクチン備蓄（農研機構は国際的に認可された数少ない牛疫ウイルス保持施設の一つ）



豚熱ウイルス

豚とイノシシ
高い致死性と伝染力
2018年再発
ワクチン有り



ニューカッスル病ウイルス

鳥類
高病原性鳥インフルエンザに似た症状
ワクチン有り
我が国は現在OIEから清浄国として認定

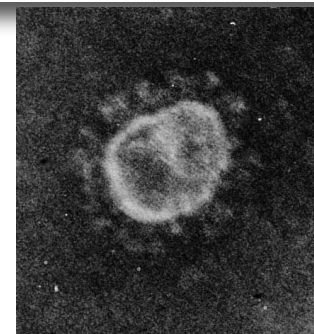
新型コロナウイルスの各種動物への感染性

COVID-19 virus (SARS-CoV-2)の動物感染

動物	感染・症状	発生状況	その他
ネコ	感染する 発症する(呼吸器、下痢) 他個体へ伝播する 実験感染で死亡例	野外感染 (香港、ベルギー、中国、米国) 実験感染 抗体調査(中国・武漢)	飼い主から感染 屋外感染の可能性例あり 陽性率は15%
トラ ライオン	感染する 軽度発症(咳、食欲不振) 他個体へ伝播する	野外感染 (米国動物園)	マレートラ、アムールトラ アフリカライオン 飼育員から感染
イヌ	感染する 発症まれ(食欲不振)	野外感染 (香港、イタリア、米国) 実験感染	ポメラニアン、パグ、ジャーマンシェパード 飼い主から感染 ビーグル
ミンク	感染する 発症する(呼吸障害) 死亡例あり	野外感染 (オランダ)	ミンク農場 従業員から感染
フェレット	感染する 軽度発症する 他個体へ伝播する	実験感染	ウイルス感受性は高い
ハムスター	感染する(体重減少) 他個体へ伝播する	実験感染	ゴールデン(シリアン)ハムスター
アカゲザル カニクイザル コモンマーマセット	感染する 病変あるが発症まれ	実験感染	感受性 アカゲ > カニクイ > マーマセット
ニワトリ、カモ	感染しない	実験感染	白レグホーン、Shaoxin duck
ブタ	感染しない	実験感染	ランドレース他
マウス、ラット	感染しない	実験感染	hACE2発現マウスには感染
コウモリ	感染する 他個体へ伝播する	実験感染	エジプトフルーツバット他 ウイルス感受性は低い
ナカキクガシラコウモリ	自然感染(中国・雲南省)		近縁ウイルス
マレーセンザンコウ	自然感染(中国・武漢市場) 病変あり		近縁ウイルス

(日本獣医学会
HPより)

コロナウイルスによる病気は
家畜にもあります



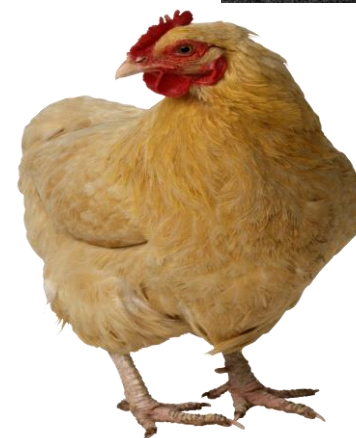
牛コロナ
ウイルス病

呼吸器症状や下痢
ワクチン有り



豚伝染性胃腸炎
豚流行性下痢など

呼吸器症状や下痢
ワクチン有り



鶏伝染性
気管支炎

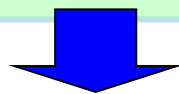
呼吸器症状や下痢
ワクチン有り

診断と予防が重要

家畜伝染病の場合、摘発・淘汰が基本

ワクチン投与

経済動物なので治療はほとんど行わない



疾病の迅速診断と有効なワクチンが必要

迅速診断と有効なワクチン等による予防法開発が柱

迅速診断法

遺伝子診断法（リアルタイムPCR法やマルチプレックスPCR法など）

→ほとんどの家畜・家禽ウイルス病でPCR法が確立されているが、流行ウイルスの情報に合わせてアップデート

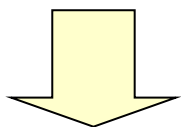
有効なワクチン開発

先端バイオ技術を活用した遺伝子組み換えワクチンなど

ニューカッスル病が疑われる発生における診断

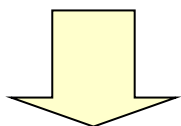
養鶏場

発症、死亡鶏数の増加確認



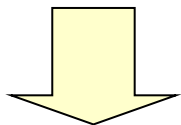
都道府県家畜保健衛生所

遺伝子診断、
病原体分離、



(農研機構・動衛研)

ウイルス遺伝子の解読、病原性
試験



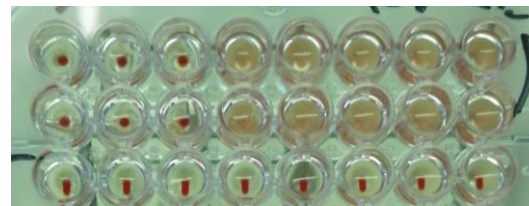
行政
防疫措置



開口呼吸、沈鬱など症状を示し、死亡

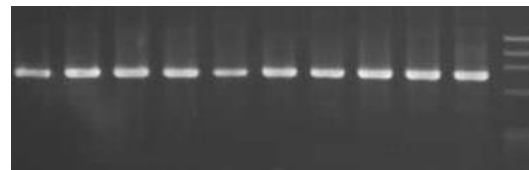


発育鶏卵を用いた
ウイルス分離

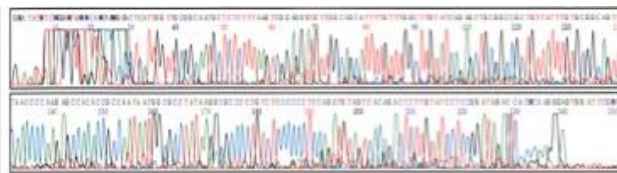


血清学的
診断

(HA, HI)



RT-PCR



塩基配列決定による
ウイルス遺伝子解析



病原性
試験

迅速診断技術の開発・高度化

口蹄疫や高病原性鳥インフルエンザ

→ 摘発淘汰、ワクチンは摘発淘汰が追いつかない場合に緊急使用

→ 迅速診断技術の開発・高度化

口蹄疫ウイルス検出用簡易キットの開発



NH イムノスティック 口蹄疫

抗原検出キットの動物医薬品
製造許可の薬事承認を取得

インフルエンザウイルスゲノム
自動解析ソフトウェア
「FluGAS」の開発

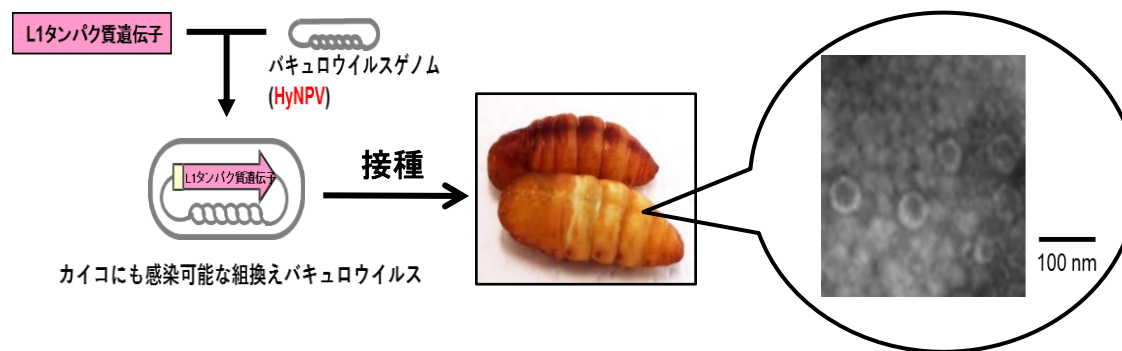


図. 次世代シーケンサー出力データの FluGAS を用いた解析フロー

ウイルス様中空粒子(virus like particle: VLP)を用いたワクチンの開発

背景: ウシパピローマウイルス(BPV)に起因するウシ乳頭腫症は、乳頭皮膚に病変が形成されるため搾乳障害や家畜取引価格の低下を招くなど効率的な酪農経営の妨げとなっている。ウシ乳頭腫症は未だ確立された防除法がなく、治療や予防が困難であることから根絶は難しく、我が国では発生が繰り返されている。

BPVの主要外殻タンパク質遺伝子を有する組換えバキュロウイルスを作製し、これを昆虫細胞あるいはカイコの蛹に感染させることにより、野生型BPVとほぼ同じ大きさ、形を有するウイルス様粒子(BPV)が生産された。



BPV-VLPの牛での免疫誘導効果を実証

本技術を他のウイルス感染症にも応用中

ワクチンとは

家畜感染症の予防のため、家畜に注射または経口投与等により、生体に免疫をつくらせる免疫源。

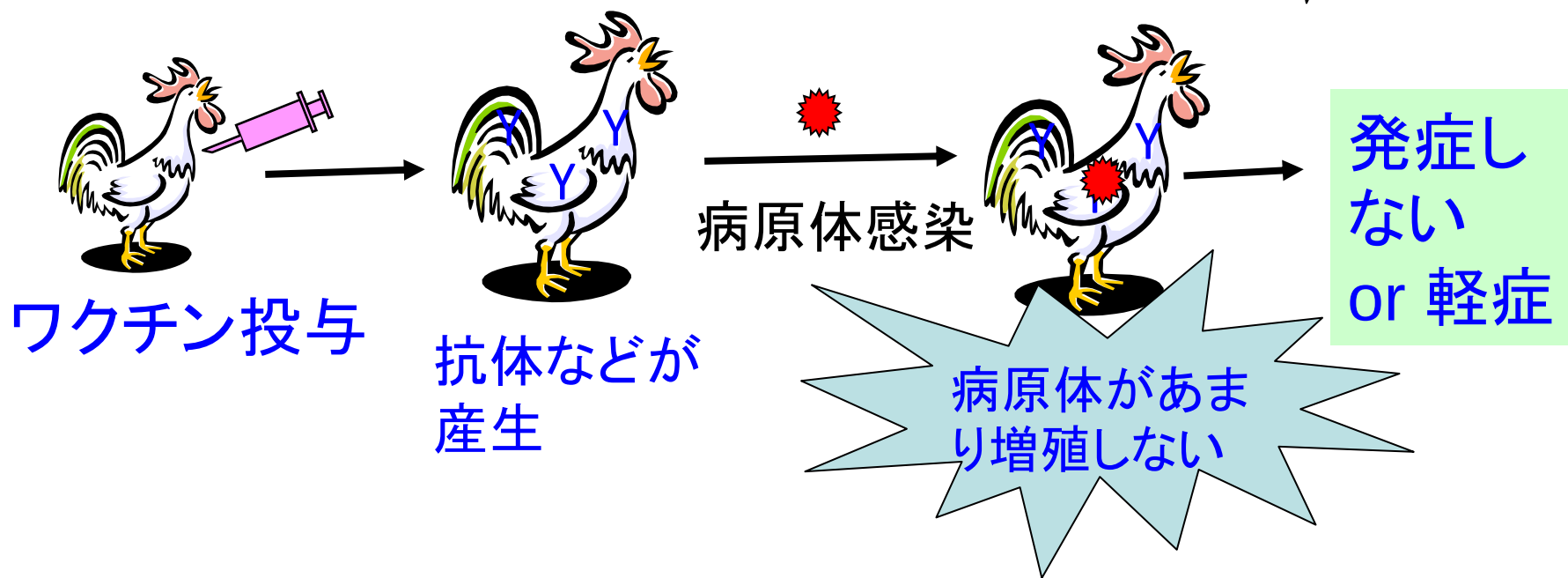
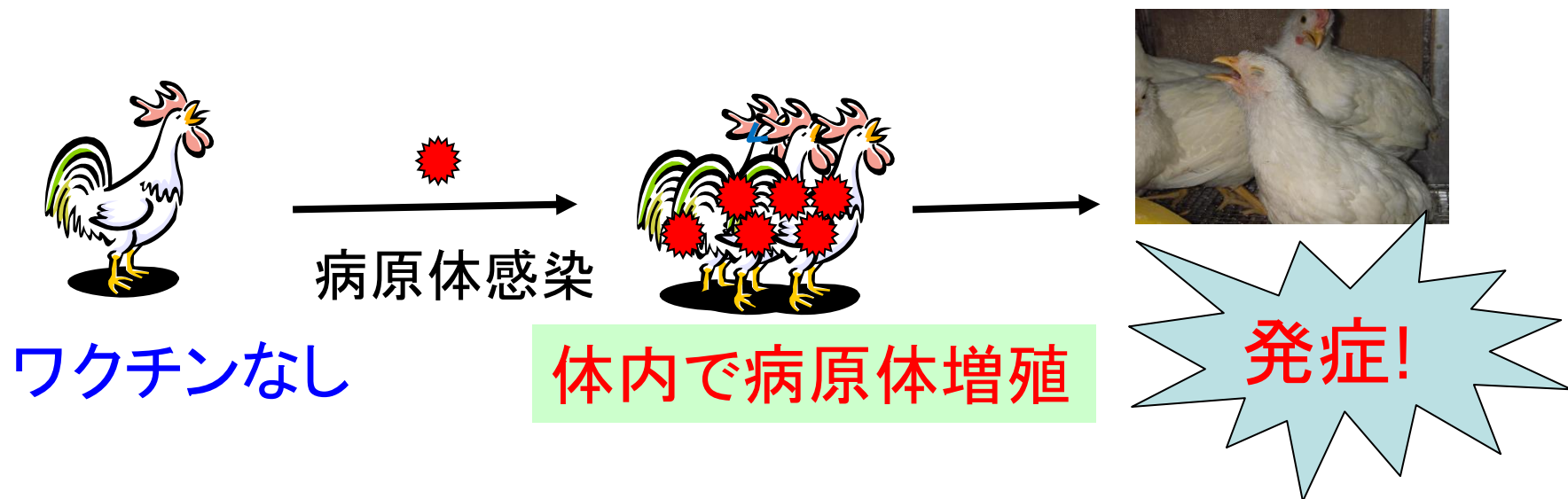
種類

生、不活化、遺伝子組換え

混合（生＋生、生＋不活化、不活化＋不活化）

多価（複数の株を含む）

ワクチンの原理



豚流行性下痢に対するワクチン



実験感染妊娠豚における
軟便(接種2日目)

豚のコロナウイルス病
伝染性胃腸炎や豚流行性下
痢など

症状:呼吸器症状や下痢

抗原性は単一と考えられる

→

現行ワクチンは有効

豚流行性下痢 (PED) ワクチンの効果

国内で使用しているPEDワクチンは、
現在国内で流行しているPEDに有効です。

試験により、次のことが確認されました。

- ワクチンを接種した豚が体内で作った抗体と現在国内で流行しているPEDウイルスを反応させたところ、**ウイルスの増殖を十分に抑えたことから、ワクチンは国内で流行しているPEDウイルスに有効であると考えられます。**
- ワクチンを接種した母豚から生まれ、その乳汁を飲んだ子豚は、国内で流行しているPEDウイルスに感染した場合の死亡率が低下（接種しない場合：8割 → 接種した場合：3割以下）したことから、**母豚へのワクチン接種により、国内で流行しているPEDウイルスによる子豚への被害が軽減できると考えられます。**

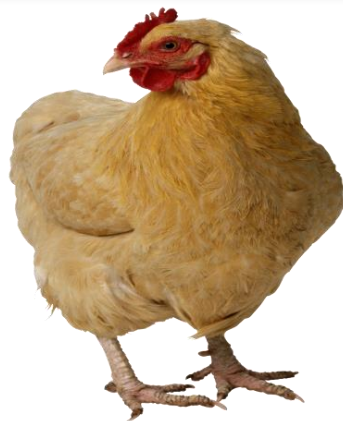


ワクチンの効果を十分に引き出すために、

- 衛生管理の徹底（こまめな排せつ物処理、消毒など）により、**農場にウイルスを入れないことが重要です。**
- ワクチンの効果は、**母豚からの授乳により子豚に伝わります。**
母豚が感染して正常に授乳できなかったり、子豚がしっかりと哺乳できなければワクチンの効果が半減します。
- 子豚や肥育豚にワクチンを注射しても効果はありません。



平成26年4月



鶏が自然宿主。

ヒトには感染しない。

- ・異常音を伴った呼吸器症状、下痢、産卵低下、奇形卵及び軟卵の産卵が主な症状。

- ・明確な症状を示さないことも多い。

- ・多くの血清型（抗原性）に分かれている）。

鶏群へウイルス侵入
（呼吸器粘膜、眼結膜、総排泄腔）

↓（潜伏期1-3日）

呼吸器症状、下痢、産卵低下、腎炎など



呼吸器や糞にウイルス排泄



新たな鶏群に感染

図 鶏伝染性気管支炎の発病機序（鶏）

（動物の感染症に記載）

多種類の抗原性に分かれているためワクチンも多種類が使用されている

鶏伝染性気管支炎生ワクチン

遺伝子型別		ワクチン株	製造販売業者
S1領域	S2領域		
Mass	グループ1	練馬	(一財)化学及血清療法研究所
		KU	(株)微生物化学研究所
		北-1	(株)科学飼料研究所
		Ma5	(株)インターベツト
		H120	共立製薬株式会社
			メリアル・ジャパン株式会社
			日本バイオロジカルズ株式会社
			ワクチノーバ株式会社
Gray	グループ2	ON	日生研株式会社
Conn	グループ3	L2	ワクチノーバ株式会社
JP- I	グループ5	C-78	日生研株式会社
	グループ6b	S95	日生研株式会社
		GN	(株)微生物化学研究所
JP- II	グループ6a	TM-86	(一財)化学及血清療法研究所
		宮崎	日生研株式会社
JP- III	グループ7	AK01	(一財)化学及血清療法研究所
4/91	グループ8	4-91	(株)インターベツト

(鶏病研究会報
2016掲載)

- ・多種類の抗原性に分かれているため、ワクチンも多種類が市販されている。
- ・農場でどの型が流行しているのか、ワクチン選択の一助にするためウイルス学的診断が重要

抗体誘導能：どのくらい抗体価が上がるか

持続性：定期的な血中抗体価測定、低下したら追加免疫

抗原性：一致しないと効果が低下

豚熱が国内で流行中

- ・豚では優秀な国産ワクチン（動衛研の前身である家畜衛生試験場が開発）が開発され、日本は2018年まで清浄国であった。
- ・**豚熱**も2018年までは清浄化されていた
- ・海外から侵入したと考えられる豚熱ウイルスが野生動物であるイノシシに感染・維持されてしまった
- ・野生動物であるイノシシは摘発淘汰が進みにくい

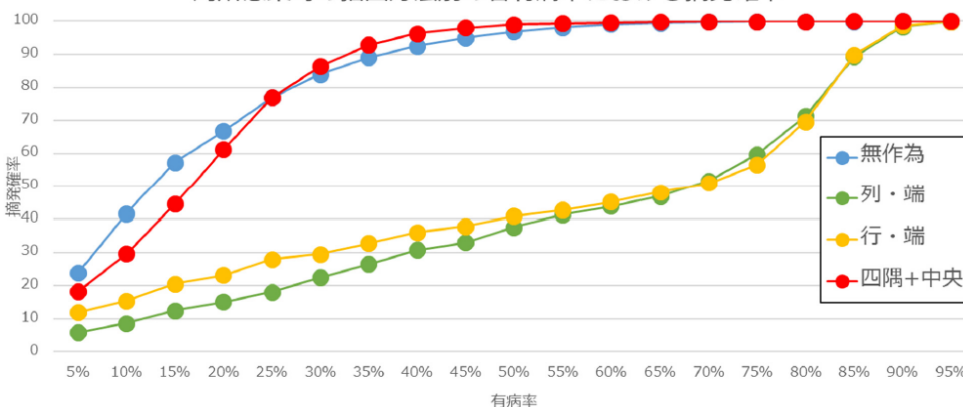
• 背景

- 2018年の養豚場での豚熱発生後、野生イノシシでも感染が確認され、農場と野生イノシシの両方で感染の拡大が継続
- 発生農場では疫学調査チームによる現地調査が実施され、分離ウイルスについては全ゲノム情報の解析が進められている。

• これまでの成果

- 豚舎内の偏った場所からの採材が、検出力の低下を招くことを立証
- 全ゲノム情報を用いて、発生農場間の疫学的関連の有無を検証
- 感染野生イノシシからの感染リスクを解明
- 将来の感染拡大に伴うコストを算出

局所感染時の抽出方法別の各有病率における摘発確率



得られた成果は日本獣医学会
等で公表

家禽のニューカッスル病は清浄国復帰

- ①2010年における発生以降わが国におけるNDの発生は認められていないこと
- ②養鶏場の飼養衛生管理基準を策定し、農家に必要な衛生対策や野生動物の侵入防止、家きんの健康チェックなどを求めるとともに、家畜保健衛生所を通じて、定期的な立ち入り調査や研修を行ない防疫対策の徹底を図っていること
- ③各家畜保健衛生所で家きん疾病の早期発見のサーベイランスとして「定点」と「強化」モニタリングを行なっているが、これまで発生が確認されていないこと



有効なワクチンがまだない！

摘発・淘汰基準として活用できる バイオマーカーの探索

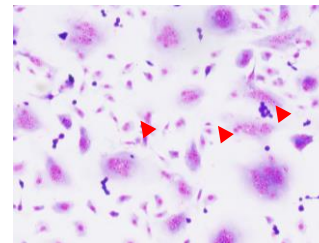
病態別に収集した感染牛の
サンプルを用いた遺伝子発
現の網羅的解析により有望
な候補を選択

検査体制の整備

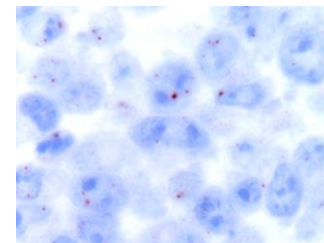
農水省戦略的診断体制・整備事業
にて県などの検査機関向けリアル
タイムPCR法のマニュアル作成

伝播・病態メカニズムの解明

- ・ 垂直感染メカニズムの解明
- ・ EBL発症に関わる宿主因子の役割解明



牛子宮内膜細胞がBLVに
感受性を示すことを発見



BLV感染細胞を特異的に
染色可能な手法を開発

論文公表

・ウシ子宮内膜上皮細胞によって産生されるケモカインCCL2およびCXCL10は、ウシBリンパ球の遊走を誘発し、BLV感染の経子宮感染に寄与する

(安藤ら、Vet Microbiol. 2020)

・BLV誘発リンパ腫組織におけるウシ白血病ウイルスの検出のためのAS1プローブを使用したinsituハイブリダイゼーションアッセイの開発

(安藤ら、Arch Virol. 2020)

ご清聴ありがとうございました