

内 容

- ・特集：地方病性牛白血病
- ・会議報告：第35回飼料の安全性に関する検討会
- ・「PCR情報」のホームページ公開について
- ・日タイ動物衛生研究交流会議に思う

特集 地方病性牛白血病

KONISHI Misako

ウイルス・疫学研究領域 主任研究員 小西 美佐子

はじめに

わが国における牛白血病の歴史は古く、本疾病が初めて報告されたのは昭和2年である。以来、牛白血病はわが国で広く研究され、牛の重要疾病として知られてきた。しかしながら、本疾病が問題視されるようになったのはごく最近のことである。現在、わが国の発症牛摘発頭数は増加の一途を辿っており、地方病性牛白血病の病原体である牛白血病ウイルスは国内に広く浸潤していることも明らかとなった。この現状を受け、各地で牛白血病対策の確立を求める声が強まっている。本稿では、牛白血病の発生状況や対策法等について、我々の研究紹介を交えながら紹介する。

1. 牛白血病の概要

牛白血病は、わが国の家畜伝染病予防法における届

出伝染病に指定される牛の悪性腫瘍である。現在のところ本疾病には予防薬や治療法がなく、発症牛は例外なく死に至る。また、と畜場で摘発された発症牛は全部廃棄処分が義務付けられている。わが国における牛白血病の発生数は年々増加しており、平成24年度以降は毎年2,000頭を超える発症牛が摘発されている（図1）。他の牛の監視伝染病の年間発生頭数は、多くても500頭を超えることも稀であるため、それらと比較すると牛白血病の発生頭数がいかに多く、経済的損失が深刻な問題となっているかが容易に推測できる。牛白血病は、その病型から地方病性牛白血病（EBL）と散発性牛白血病（SBL）に大別される。EBLとSBLでは腫瘍化する細胞や牛の好発年齢などが異なるが、両者の最大の相違点はEBLがウイルス感染によって引き起こされるのに対し、SBLは自然発生する腫瘍とされ

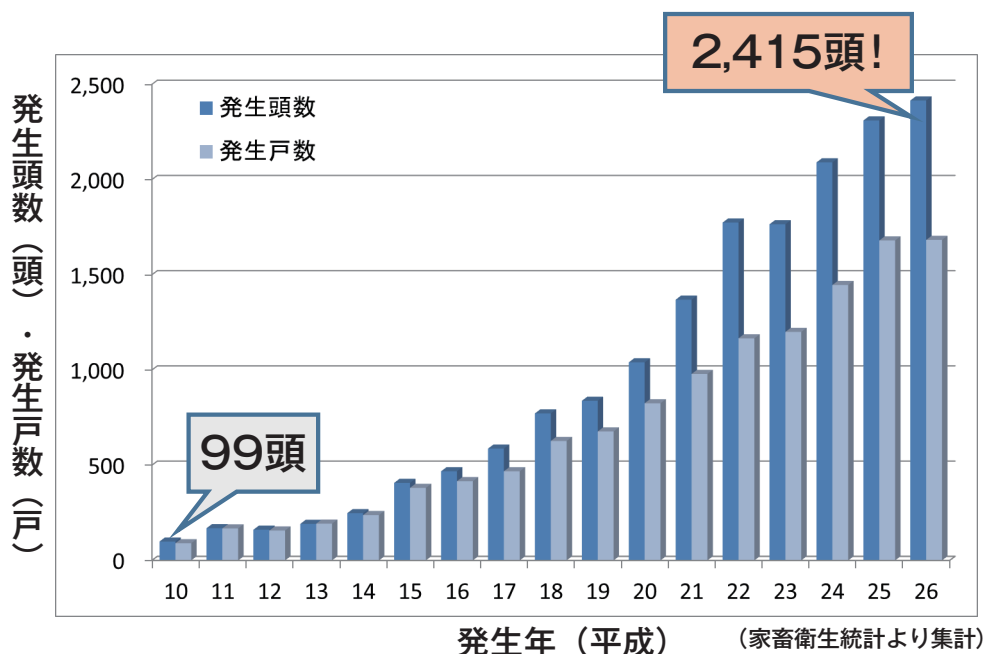


図1 家畜衛生統計における牛白血病の発生数

特集 地方病性牛白血病

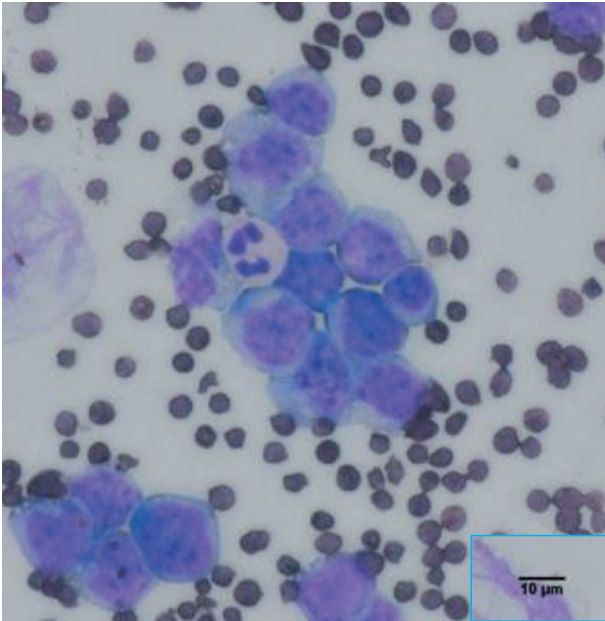


図2 末梢血中の異型細胞

る点である。近年、農林水産省が実施した調査の結果、わが国で摘発される牛白血病の多くがEBLであることが明らかとなり、このことから牛白血病の発症数低減にはEBL対策が重要であることが示された。

2. EBLの病態

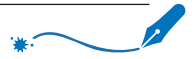
EBLは、牛白血病ウイルス（BLV）に感染した細胞が腫瘍化することで引き起こされるリンパ腫である。主に成牛が発症することから、EBLは成牛型牛白血病とも呼ばれる。EBL発症牛は、食欲・元気消失、重度の消瘦、乳量低下、下痢または便秘ならびに起立不能などの症状を示すほか、眼球突出や体表リンパ節の腫脹が認められることもある。また、末梢血リンパ球の増加や異型細胞の出現（図2）など白血病様の所見が認められる。成牛がこれらの典型的な異常所見を示した場合は、農場で容易にEBLと診断可能であるが、先に述べた農林水産省の調査では、摘発された場所が明らかな発症牛のうち、7割近くがと畜検査で初めて発症していることが判明したという事実が示された。また最近では、生後数か月齢の若齢牛や、肉用として出荷された2歳未満の肥育牛におけるEBL発症例も報告されている¹⁻²⁾。このことから、従来EBLで典型的とされてきた外貌所見や臨床症状、ならびに好

発年齢に当てはまらない発症牛も多く、これらの発症牛を早期に摘発可能とする新たな診断基準（発症マーカー）が必要であると考えられる。そこで我々は、現在農林水産省が実施中のレギュラトリーサイエンス新技術開発事業（平成25-27年度）においてEBLの発症マーカーの探索を実施している。本研究ではEBLの病態はリンパ腫であり、体内で増殖する腫瘍細胞に対する反応は外貌所見や白血症が認められるよりも早い段階で起きているという予測に基づき、発症牛に特異的な所見を検証することを目的としている。本研究においては、可能な限り多くのEBL発症牛の血液や組織サンプルを必要としているため、多くの関係者に材料提供のご協力をお願いしているところである。

3. BLVの概要

EBLの病原体であるBLVは、レトロウイルス科デルタウイルス属に分類され、牛のBリンパ球を標的とするウイルスである。BLVに感染した牛は終生ウイルスと抗体を保有し、他の牛の感染源となる。感染牛の6割以上は何ら臨床症状を示さないキャリアー牛に、約3割は感染リンパ球がポリクローナルに増殖する持続性リンパ球増多症（PL）牛となるが、EBLを発症するのはBLV感染牛のうちわずか数%程度である（図3）。

BLVの主な伝播様式は、感染細胞が非感染細胞と直接接触することでおこる「Cell to cell感染」であるため、本ウイルスが牛から牛へ伝播するためには、生きた感染細胞が感染牛の体外に放出され、非感染牛の体内に侵入する必要がある。したがって、BLVは感染牛の血液が付着した器具やアブ等の口吻を介して他の牛へ機械的に伝播されるほか、子牛が感染牛の乳汁を摂取することでも水平伝播する。また、子宮内感染及び産道感染による垂直伝播も起こる。BLV感染牛における発症率の低さや、感染による直接的な経済的損失が表面化しにくいことなどにより、BLV感染自体については軽視しがちな関係者も少なくない。しかし、BLV感染牛の増加は確実にEBL発症頭数増加につながるため、EBL対策はすなわちBLV感染阻止対策であり、ウイルスの伝播阻止対策が強く求められている。



4. EBL および BLV 感染症の診断法

EBL の診断においては、2. で示した臨床症状や血液所見、BLV 感染の有無を確認した上で疫学的な検討を加え、総合的に判断する。BLV 感染症の診断法としては、抗体検査のほか PCR によるウイルス遺伝子検査法が確立されている。これらの方法は、従来のウイルス分離法に比べ結果が迅速に得られ、多検体処理も可能であるため、国内の検査機関で広く活用されている。また、古くから活用されている方法としては、EC の鍵および Bendixen の鍵と呼ばれる血液検査法もある。これらの方法は、末梢血リンパ球数によって PL 牛を検出するものであり、特別な機械を必要としないため、現場で多く活用されている。このように、BLV 感染症の検査法には様々な種類があるが、検査を実施する際には各検査の原理を理解し、目的に適したものを選択することが重要である。特に抗体検査とウイルス遺伝子検査では検出対象が異なるため、同一個体を検査した際に両検査で結果が一致しない場合もあることを考慮しておかねばならない。たとえば、感染初期で抗体が産生される前の個体では、PCR 法の結果は陽性となるが、抗体検査は陰性となる。また、血中ウイルス量が少なく、サンプル中のウイルス遺伝

子数が PCR の検出限界以下の個体は、抗体検査のみが陽性となる。したがって著者は、少なくとも EBL 対策を実施する予定の群を初めて検査する際は、感染牛を確実に摘発するために抗体検査とウイルス遺伝子検査の両方を実施することを推奨している。また、「状況的に非感染であるはずの個体で、検査結果が陽性になったがどうしたらいいか」という問い合わせも多く寄せられるが、他所で行われた検査結果について、コンタミネーションや非特異的反応の影響を第三者が判定することはまず不可能である。そのような場合、コンタミネーションを起こさないための注意事項を伝えるとともに、後日採材しなおして再検査することを勧めているが、最も重要なのは、各検査機関で統一した判定基準を事前に取り決めておくことである。また、市販キットについてはメーカーに問い合わせることで、適切な指示が得られたとの声も寄せられている。

5. EBL 対策

一般的に感染症に対して我々が取る選択肢としては①治療、②予防（ワクチン開発）ならびに③摘発・淘汰が挙げられる。しかし、EBL においては発症した時点で全部廃棄が義務付けられているため、治療法の

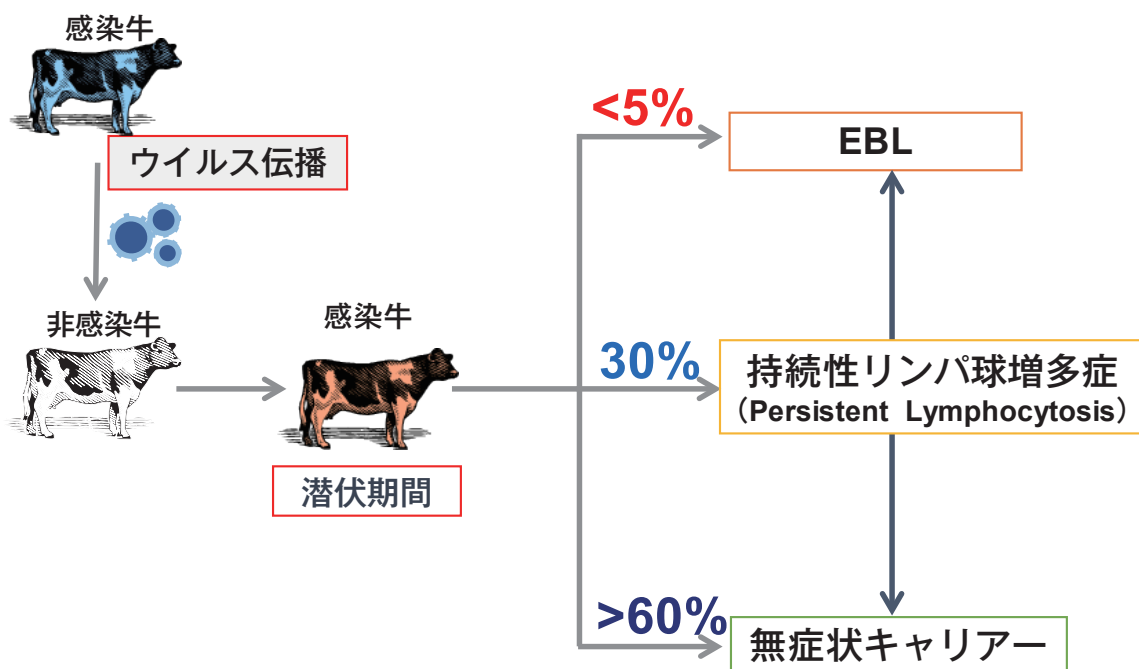


図3：BLV 感染牛の病態

特集 地方病性牛白血病

開発に有用性はない。一方、BLV 感染から EBL の発症までの機構は非常に複雑で未だ不明な点も多い。え、発症には感染牛の遺伝的素因や免疫機能も関わってくるため、EBL のワクチン開発は非常に困難とされる。各国が BLV 感染または EBL 発症予防ワクチンの開発に取り組んでいるが、これまでのところ実用化に耐えるワクチンは開発されていない⁴⁾。したがって、ワクチンの実用化を待つ間、我々が取るべき EBL 対策は BLV 感染牛の摘発・淘汰ということになる。しかしながら、著者らが平成 21 - 23 年に農林水産省レギュラトリサイエンス新技術開発事業において実施した全国的な抗体保有状況調査では、BLV は国内に広く浸潤しており、抗体陽性率は生後 6 ヶ月齢以上の乳用牛で 40.9%、肉用繁殖牛で 28.7% と高値であることが判明した⁵⁾。したがって、有病率の高いわが国において BLV 感染牛の摘発・淘汰は実行困難であり、より現実的な対策法を考えていく必要がある。前述したように BLV は感染牛の血液および乳汁を介した水平伝播に加え垂直伝播もするため、BLV の伝播阻止に最も有効な対策法は「感染牛を隔離し、繁殖に使用しない」ことになるが、有病率の高い農場ではいずれも実施困難である。そこで現在我々は、EBL 撲滅の前段階として「農場内の有病率コントロール」の実施を提案している。この方法は BLV 感染牛を飼育することを前提としており、①ウイルス伝播阻止、②感染牛の計画的淘汰、ならびに③非感染牛の導入又は育成を組み合わせる図 4 に示したような流れで実施することで、農場内の有病率を徐々に低下させることを目指すものである。

ウイルス伝播阻止のうち、血液を介した水平伝播については、医療行為やその他出血を伴う処置（除角、削蹄および去勢など）に用いる器具は一頭ごとに使い捨てまたは消毒し、作業は非感染牛から先に始めること、吸血昆虫対策を実施すること、感染牛が分娩する際は他の牛から隔離し、分娩後の消毒を徹底すること、が重要である。一方、非感染の後継牛を育成するためには、乳汁摂取や感染母牛との同居によるウイルス伝播阻止が重要である。したがって、感染牛の初乳を子

牛に与える場合は、加熱又は凍結融解処理により確実にウイルスを不活化し、親子分離は可能な限り早期に実施することが重要である。しかしながら、BLV 感染牛を繁殖に使用する限り垂直感染の可能性があることは理解しておく必要があり、感染牛から生まれた子牛はできるだけ早期に BLV 感染の有無を調べることが望ましい。なお、各対策のより詳しい内容は、平成 25 年 4 月に農林水産省が発行した「牛白血病に関する衛生対策ガイドライン」⁶⁾に記載されている。

ウイルス伝播阻止対策によって BLV 感染牛の増加を防ぐと同時に実施するのが、感染牛の計画的な淘汰である。同じ感染牛であっても、無症状キャリアー牛に比べて PL 牛は血中ウイルス量が高いため、より少ない血液量で非感染牛に BLV を伝播させやすいほか、PL 牛では無症状キャリアー牛より垂直感染が起きやすいことも示されている⁷⁻⁸⁾。したがって、感染牛を淘汰する場合は PL 牛から優先的に淘汰することが望ましい。PL 牛の摘発には前述の血液検査法や、リアルタイム PCR 法による血中ウイルス遺伝子数の測定が有効である。

さらに、対策実施中に必ず実施しなければならないことが、非感染牛の定期検査である。この検査の目的は、感染牛の早期摘発と、群の清浄性の確認である。EBL 対策中、何らかの原因によりウイルスが伝播し、非感染牛が感染してしまう可能性もあるが、定期検査により新たな陽転牛を早期に摘発することで、農場内の更なる感染拡大を阻止することが可能となる。

EBL 対策は労力と時間を要する作業である。また、伝播阻止対策には畜主の努力のみならず、農場で作業を行う獣医師、削蹄師、人工授精師ならびにウイルス検査を実施する家畜保健衛生所の協力が不可欠である。したがって、対策開始前には必ず農場の有病率を把握し、その上で畜主と臨床獣医師ならびに家畜保健衛生所をよく話し合っ各農場に適した実施内容と目標を設定し、関係者全員で対策向き合うことが非常に重要である。

現在、農林水産省では家畜生産農場清浄化支援対策事業（H26-27 年度）において BLV 浸潤農場や共同放

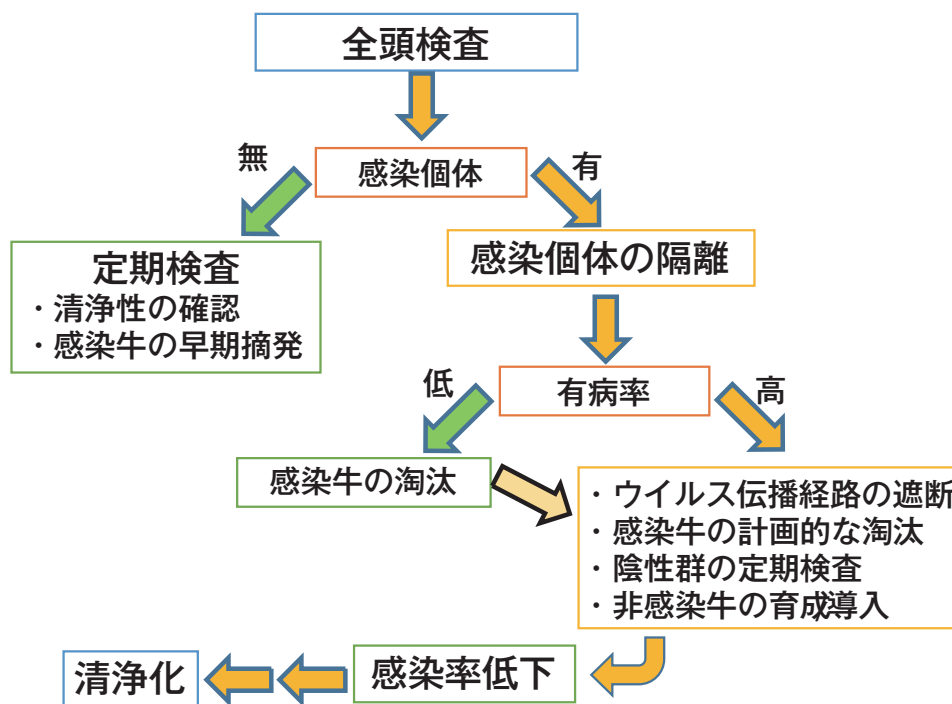


図4 EBL 対策の流れ

牧場における検査費用等の補助を実施している。また、家畜衛生対策推進協議会では地域自衛防疫体制推進事業内の慢性感染症清浄化支援対策事業（H27-29 年度）において EBL 対策を支援する事業が行われている。これらの事業で得られたデータにより、より有効性の高い EBL 対策が普及されることに期待したい。

最後に

現在わが国はやっと、「BLV は全国に浸潤している」という共通認識が得られたばかりなのではないだろうか。この事実を前にして、どのように対処していくかについての足並みは未だ揃っておらず、既に対策に着手し、効果を上げているところもあれば、対策実施上の問題に直面し、悩みを抱えている農場もある。一方で、未だに BLV 感染自体を軽視する関係者も皆無とは言えない。したがって今後我々がなすべきことはまず、「わが国は EBL 対策にどのように向き合うか」という肝心な部分について十分討議し、関係者全員が統一見解をもつことではないだろうか。一口に EBL 対策を実施するといっても、有病率が高い農場では有病率低下を目指すことも困難な場合もあるが、その場合

はまず現在の有病率維持 = 「これ以上有病率をあげないこと」を当面の目標としてもよい。重要なのは、畜主が BLV の伝播経路を正しく理解し、有効な対策を継続的に実施することであると著者は考えている。今後各地で取り組まれる EBL 対策が実を結び、国内の EBL 発生数ならびに BLV 有病率の低下が実現することを強く願う。

参考文献

1. 小熊ら, 第 157 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, 424 (2014)
2. 目堅ら, 第 157 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, 425 (2014)
3. Fechner ら, Virology, 237, 261-269 (1997)
4. Rodriguez ら, Viruses, (3), 1210-1248, (2011)
5. 村上ら, J Vet Med Sci, 75(8), 1123-1126 (2013)
6. 農林水産省消費・安全局動物衛生課, http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/pdf/ebf_guide.pdf (2015)
7. Foil ら, J. Med. Entomology 25(5), 374-376 (1988)
8. 千葉ら, 岩手獣医師会会報, 40(2), 46-48 (2014)

第35回飼料の安全性に関する検討会

AMANAKA Noriko

病態研究領域 領域長補佐 **山中 典子**

第35回飼料の安全性に関する検討会が動物衛生研究所を幹事場所として開催されましたので概要を報告いたします。

この検討会は、昭和56年以来、行政と検査、研究機関との間で飼料の安全性に関する情報交換のため、毎年開催されており、開催場所は動物衛生研究所、畜産草地研究所、農林水産消費安全技術センターの順となっています。今回は以下の機関が参画しました。消費・安全局畜産安全管理課(1)、生産局畜産部畜産振興課(1)、動物医薬品検査所(1)、農林水産消費安全技術センター(4)、畜産草地研究所(8)、動物衛生研究所(13)(括弧内は出席者数)。

津田所長の挨拶に続き、議事は以下のように機関ごと話題を提供して飼料の安全性に関する情勢と取り組みについて発表、討論を行いました。

1. 消費・安全局畜産安全管理課

「H25 国産飼料の汚染実態調査結果の概要」「抗菌性飼料添加物のリスク管理措置—薬剤耐性菌モニタリング—」

国内の飼料のかび毒および重金属汚染の実態についての説明と、農林水産省の薬剤耐性菌のモニタリング体制とそのデータを元に食品安全委員会がリスク評価を行い、これがフィードバックされて農林水産省におけるリスク管理措置が決定されるという枠組みの説明がありました。

2. 生産局畜産部畜産振興課

「原発事故の畜産業への影響と対策」「自給飼料増産と飼料用米の利用の促進について」

事故後3年を経て、飼料および食品、中でも畜産物のセシウム汚染調査の結果、ほとんど検出しない状況で落ち着いていること、牧草地の除染や農業系汚染廃

棄物の処理が進められつつあることが報告されました。飼料自給率の向上(平成32年度38%)を目指し、飼料用イネの増産と飼料用米の利用の促進のための施策が行われていることについて説明がありました。

3. 農林水産技術会議事務局

平成26年度 農林水産技術会議事務局 予算案概算決定の重点事項(急用で不参加となったため、動衛研が代理で説明)

安全性に関しては、農地等の放射性物質の除去、低減技術の開発のための予算について説明しました。

4. 動物医薬品検査所

「食用動物由来細菌の薬剤耐性モニタリング—JVARM—」

1999年度の予備調査から、2000年度に開始され、現在第6クールを数えるJVARM(Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System 家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制)の進捗状況について説明がありました。

5. 農林水産消費安全技術センター(FAMIC)

「遺伝子組換え小麦(MON71800)の1%混入判定法の開発」

米国で開発されたものの上市されなかった遺伝子組換え小麦が米国内の農場で自生していることが発見された問題で、輸入飼料が汚染されていた場合の判定手法をFAMICが確立し、飼料分析基準に所載されたことの説明がありました。

6. 畜産草地研究所

畜産草地研究所における飼料の安全性に関する研究課題一覧の紹介と、トピックスとして「赤かび病と

かび毒の蓄積、品種間差、防除技術」「日本飼養標準の改訂作業等の状況について」の紹介がありました。また、現在の日本飼養標準改訂作業の状況について説明がありました。さらに、「クロピラリド堆肥汚染による作物被害」として、日本で認可されていない除草剤、クロピラリドに汚染した粗飼料を給与された牛由来の堆肥によりトマト等の園芸作物の生育障害が起こった例について、飼料を介した家畜、畜産物以外への有害影響として説明がありました。

7. 動物衛生研究所

動物衛生研究所における飼料の安全性に関わる研究課題一覧と、研究成果情報の紹介として「カンピロバクターの細胞表面糖脂質の糖鎖欠損により鶏腸管内定

着性が低下する」「*Fusarium asiaticum* の DON 産生に及ぼすアグマチンの影響」「イネ墨黒穂病罹病もみは 28 日間反復投与でマウスに有害影響を及ぼさない」を紹介、さらに研究トピックスとして「豚から分離された毒素原性大腸菌における IEE の分布」「毒性研究分野における新しい実験動物としてのマイクロミニピッグ：ペルフルオロアルキル酸 (PFAs) に対する比較薬物動態解析」について説明しました。

8. その他

(1) から (7) の話題を通じた総合討論が行われました。来年度の検討会は畜産草地研究所で開催されることが確認され、閉会となりました。

「PCR 情報」のホームページ公開について

HORINO Rieko

動物疾病対策センター 疫学情報室長 堀野 理恵子

先般、農林水産省において「病性鑑定指針」の見直しが行われ、農林水産省のホームページに掲載されました (26 消安第 4648 号 平成 27 年 3 月 13 日)。指針の見直しにあたり、動物衛生研究所は病性鑑定指針改定検討委員会を設置し、指針の見直し案の作成に協力すると共に、当該指針の参考資料として PCR 検査の反応条件等を記述した「PCR 情報」を作成し、平成 27 年 6 月 30 日にホームページに公開いたしました。

農研機構 ホーム > 動物衛生研究所 > 疾病情報 > PCR 情報
(<http://www.naro.affrc.go.jp/niah/disease/pcr/index.html>)

「PCR 情報」は約 10MB の PDF ファイルであり、各家畜の伝染性疾病、すなわち、牛 46、豚 30、家きん 20、蜜蜂 1、馬 8、めん羊・山羊 7、うさぎ 2、犬 1 疾病の PCR 検査についての情報が、疾病番号 (病

性鑑定指針の疾病番号と統一) 毎に PCR 情報調査票に整理されています。PCR 情報調査票の構成は、① PCR の用途 (目的)、② 検体 (分離材料) の種類 ③ 核酸抽出 ④ PCR 反応液 ⑤ PCR 反応条件 ⑥ PCR フラグメントの検出 ⑦ 文献情報 ⑧ 留意事項、から成り、推奨キットや反応液組成の例が記載されています。なお、記載された情報は主に文献情報に基づいており、動物衛生研究所ですべての手法について検証したものではない点をご承知おきください。

「PCR 情報」は都道府県の家畜保健衛生所における病性鑑定等の業務参考資料として、関係者を限定して公開しております。家畜保健衛生所職員以外の閲覧ご希望の方は、動物衛生研究所ホームページの「お問い合わせ」よりご連絡ください。病性鑑定業務において「PCR 情報」が活用され、家畜防疫の推進の一助となることを願っております。

日タイ動物衛生研究交流会議に思う

TSUDA Tomoyuki
所長 津田 知幸

平成27年7月15、16日に農研機構動物衛生研究所（動衛研）つくば本所において第4回日タイ動物衛生研究交流会議(The 4th Thailand-Japan Joint Conference on Animal Health2015)が開催されました。この会議は平成24年に動衛研とタイ農業協同組合省畜産振興局(DLD)との間で締結されたMOU(研究交流協定)に基づくもので、今回の開催が第4回になります。会議の開催地はタイと日本の両国で交互に行うことになっており、昨年がタイでの開催であったことから、今年は日本での開催となりました。

会議にはDLD傘下のNational Institute of Animal Health(タイ国立家畜衛生研究所)のPreecha所長、前東南アジア地域口蹄疫レファレンスラボラトリー所長で現在DLDコンサルタントのWilai博士、NIAHの研究者のほかタイ各地の地域センター(Veterinary Research and Development Center)の研究者ら総勢14名が来日し、口頭およびポスター発表を行いました。まずは基調講演として、「口蹄疫」、「豚インフルエンザ」、「豚流行性下痢(PED)」の3題が両国で関心の深い病気として取り上げられました。次いで日本側から「口蹄疫」、「鳥インフルエンザ」、「サルモネラ」、「カンピロバクター」、「豚繁殖・呼吸障害症候群」などが、タイ側からは「口蹄疫」、「鳥インフルエンザ」、「ワニの抗酸菌症」、「Q熱」、「豚コレラ」などが発表され、それぞれの国の家畜衛生事情を反映した議論のやり取りが行われました。両国とも

に発表者のほとんどが若手研究者で、この会議の趣旨の一つである若手の交流にご配慮いただいたPreecha所長に感謝したいと思います。

日本ではすでに撲滅されたもののタイでは今なお問題となっている病気や、両国で協力して取り組むべき病気など、これから協力して研究に取り組むべき課題についての討議も行われ、これからの具体的研究協力に発展していくことが期待されます。会議終了後の懇親会では、両国の参加者による「頭を使った」出し物も披露され、研究だけでない交流も深まったと思います。日タイの研究交流はJICAの技術協力を端緒としていますが、当時のJICA技術協力のスローガンが「人づくり、国づくり、心の触れ合い」だったことを思い起こすと、この会議はその理念を具現していると言えるのかもしれませんが。これからも両国の交流がさらに深まることを願ってやみません。次回の会議は、2017年にタイで開催されます。

