

内容

- ・ 理事長巻頭言：農業・食品分野におけるSociety 5.0の実現
- ・ 特集：家畜・家禽のコロナウイルス病
- ・ 長期在外研究報告：鶏体内で病原性ウイルスの複製に対して抑制的に働く免疫機構の解析
- ・ 研究者の素顔：バイオセーフティー統括監の日々
- ・ Hot Topics

農業・食品分野における Society 5.0 の実現 － 第5期中長期計画に向けて －

農業・食品産業技術総合研究機構 理事長 **KYUMA Kazuo**
久間 和生

新年、明けましておめでとうございます。本年が皆様にとって、輝かしい年となりますよう、心よりお祈り申し上げます。

昨年は、新型コロナウイルスの感染拡大によって、我が国のデジタル化の遅れやサプライチェーンの脆弱さ等の様々な課題が浮き彫りになりました。農業・食品分野においても、生産現場の外国人労働力不足、輸出不振、外食やインバウンド需要の停滞等のコロナ禍による課題が噴出するとともに、既に顕在化していた担い手不足、地域社会の衰退、自然災害の頻発、地球温暖化の進行等の課題が増幅されています。このような状況にあって、菅総理は、農業・食品産業の成長を通じた「地方創生」と「輸出拡大」によって、我が国の経済成長につなげることを表明されました。私も、農業・食品産業は、「伸びしろの大きな成長産業」で、地方創生を促進するとともに、我が国の経済成長にも貢献するものと考えております。

私は、このような農業・食品産業を取り巻く環境変化と、政府の施策に対応するためには、農業・食品分野における「Society 5.0」の実現が鍵となると考えています。「Society 5.0」とは、私が内閣府の総合科学技術・イノベーション会議の常勤議員として策定に携わった政府の第5期科学技術基本計画の中核のコンセプトで、AI、データ、デジタル技術を活用して、フィジカル空間とサイバー空間を融合することにより新たな価値を創造し、経済発展と社会的課題の解決を両立する人中心の社会の構築を目的としたものです。

農研機構は、本年2021年4月に、現在策定中の第5期中長期計画の下で、今後5年間の研究開発を開始しますが、この中長期計画においても、農業・食品分野における「Society 5.0」実現を最重要課題に位置付けて、

- ① 農産物・食品の国内安定供給と自給率向上に貢献する
- ② 農業・食品産業のグローバル競争力を強化し、我が国の経済成長に貢献する
- ③ 地球温暖化や自然災害への対応力を強化し、農業の生産性向上と地球環境保全の両立に貢献する

ことを目標に掲げて、科学技術イノベーションを創出する所存です。

第5期中長期計画では、これらの目標を実現するために、研究開発体制を強化します。具体的には、「アグリ・フードビジネス」、「スマート生産システム」、



「アグリバイオシステム」、「ロバスト農業システム」の4つのセグメントで研究開発を推進します。また、農研機構全体の研究開発力を強化するため、基盤技術研究本部を創設し、AI、ロボティクス、バイオテクノロジー、高度分析技術等の研究基盤技術の強化、統合データベースや遺伝資源等の共通基盤の整備を加速します。分野横断的な研究開発に対しては、機構内の異なる研究所が連携した「プロジェクト型研究課題」を設定して取組を強化します。動物衛生研究部門は、主に「アグリ・フードシステム」のセグメントにおいて、家畜疾病・人獣共通感染症等の診断・防除技術の開発・実用化に関する研究開発を推進します。また、鳥インフルエンザ、豚熱等に対する緊急対策にも全力で取り組みます。

新型コロナウイルス問題は、なかなか収束への道筋が見えない状況にありますので、農研機構全体としては、ICT（情報通信技術）を活用した研究開発と、テレワーク、Web会議等を活用した業務体制を一層強化するとともに、動物衛生研究部門は、人獣共通感染症に係る知見や技術を活かして、対策に貢献したいと考えています。

農研機構は、第5期中長期計画においても、農業・食品分野における「Society 5.0」の実現に向けて、組織が一体となって研究開発を推進します。動物衛生に関わる各機関の皆様のご健勝とご活躍を心から祈念します。

特集 家畜・家禽のコロナウイルス病

特集 家畜・家禽のコロナウイルス病

ウイルス・疫学研究領域長 ^{MASE Masaji} 真瀬 昌司

2019年末に中国湖北省武漢市で確認された新型コロナウイルス感染症 (corona virus disease 2019:COVID-19) は当初は武漢での地方性疾病と認識されていたが、瞬く間に世界中に広がり、未だに収束の見通しが立たない状況である。COVID-19の流行は、2020年に開催予定であった東京オリンピックの延期のみならず緊急事態宣言の発令をもたらし、それまでの生活様式も一新させてしまった。ウイルスの感染拡大を抑えるためのソーシャルディスタンス、リモートワークなどは新たな生活様式として当然のこととなっている。

このCOVID-19の原因となるウイルスは、これまでの知見からコウモリ由来の可能性が示唆されているが、どのような経路でヒトに感染するようになったのかは明らかになっていない。コウモリを含む野生動物にはヒトに伝播する可能性がある未知のウイルスが存在

する可能性が考えられることから、野生動物におけるウイルス保有状況調査が重要となってきた。

一方、牛や豚などの家畜や鶏のような家禽ではコロナウイルスに起因する疾病は以前から知られており、多くの動物ではこのウイルスに感染すると呼吸器症状や下痢を呈することが報告されている。ヒトのCOVID-19ではワクチンが開発されつつあるようであるが、牛、豚、鶏などの家畜ではすでにワクチンが開発・実用化され、使用されている。

農研機構動物衛生研究部門でも、これまで家畜や家禽のコロナウイルス病についてさまざまな研究を実施してきた。本特集では牛、豚、鶏において知られているコロナウイルス病についてその現状をそれぞれ担当者が執筆した。本特集がヒトや家畜・家禽のコロナウイルスについての理解を深め、またその対策を考える参考になれば幸いである。

牛コロナウイルス感染症 (Bovine coronavirus infectious diseases)

病態研究領域寒地 酪農衛生ユニット 上級研究員 ^{SUZUKI Tohru} 鈴木 亨

原因：

牛コロナウイルスはICTV (国際ウイルス分類委員会) の分類に従い、コロナウイルス科 (*Coronaviridae*)、オルソコロナウイルス亜科 (*Orthocoronavirinae*)、ベータコロナウイルス属 (*Betacoronavirus*) に分類される。同属には、ヒトに重篤な呼吸器症状を引き起こした重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (SARS-CoV) や中東呼吸器症候群コロナウイルス (MERS-CoV) に加え、昨今話題となっているCOVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2が含まれる。

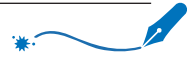
牛コロナウイルスはエンベロープを有するプラス1本鎖RNAウイルスであり、エーテルなどの有機溶媒に高い感受性を示すとともに、56℃、30分で不活化するなどの特徴を有する。

発生・疫学：

牛コロナウイルスは世界各国に分布しており、我が国では1976年静岡県において成牛の伝染性下痢症例から初めて分離されて以来 (Kakegawa株)、現在まで継続的に検出されている。菅野らは1976年から

2011年にかけて国内で採集した複数の流行株を用いて、宿主受容体との結合や病原性などに関与するとされる外皮タンパク質 (S) の一部配列に注目して遺伝子解析および疫学解析を実施し、国内流行株は発生年度に基づき、大きく4つの遺伝子型 (1-4) に分類されることを明らかにした。特に、2006年以降、遺伝子型1-3に分類される株はほとんど検出されておらず、近年では全国的に遺伝子型4に分類されるウイルス株が蔓延・常在化している。しかしながら、流行株における対象領域の遺伝子配列は年々多様性を生じていることから、新たな遺伝子型が生じる可能性は十分にある。さらに、菅野らは各種遺伝子型由来の代表株にワクチン株を加えた上で、それらウイルス株間の抗原性を比較・解析し、各種株間で血清型の相違にまでは至らないものの、抗原性に大きく差があることを明らかにした。このことから、本ウイルスは現在もまだ常に変異を繰り返していることは明白である。

国外では、これまでに米国、韓国、デンマーク、ブラジルなどで本ウイルスが検出されており、各国内での流行株について遺伝子解析および疫学的解析が実施



されているが、他国間における本ウイルスの疫学的関連性を比較・解析した報告はない。

症状：

牛コロナウイルスは仔牛、成牛に関わらず、消化器および呼吸器に感染する。その臨床症状には主に3つの型があり、これには新生仔牛の下痢、成牛の出血性下痢である冬季赤痢、熱を伴う呼吸器症状が含まれる。

1. 新生仔牛の下痢 (CD:calf diarrhea)

牛コロナウイルスは牛群に蔓延しているため、ほとんどの成牛は本ウイルスに対する抗体を持っている。そのため、新生仔牛は初乳を介して母牛から移行抗体を獲得するが、その量が感染防御に不十分である場合が多く、生後1週間を過ぎた仔牛で本病は多発する。潜伏期間は1-3日であり、発熱、元気消失、水様性下痢などを呈する。下痢便は黄色あるいは灰白色であり、重症化した場合は血便も認められ、3-7日間持続する。発症牛は脱水を呈することもあり、他病原体の二次感染により死亡率が高くなる。

2. 冬季赤痢 (WD: winter dysentery)

冬季赤痢は晩秋から初春にかけて発生する。数日間の潜伏期間を経た後、発熱、水様性下痢などを呈する。下痢便は淡褐色あるいは暗緑色であり、血便も認められ、3-7日間持続する。搾乳牛に多く、また農場内で同時に発生するため、泌乳量が激減することから、その経済的被害は甚大である。冬季の急激な気温や気圧の低下、周産期における免疫力低下などが要因になると考えられている。本病は冬季に多発するが、他時期でも本病は発生する。

3. 呼吸器症状

仔牛に感染すると、発熱、咳、鼻汁漏出を呈し、重症化すると肺炎を呈する。米国では長距離輸送に伴い、多発する輸送熱に関与することが報告されている。牛パラインフルエンザウイルス3型、牛RSウイルス、牛インフルエンザDウイルスなどと共に、牛呼吸器病症候群 (BRDC: Bovine respiratory disease complex) のウイルス性要因の1つとして関与することも報告されている。

野外での発生症例では、これらの臨床型が単独で見られる場合もあるが、下痢を起こした仔牛や成牛では同時に軽度な呼吸器症状が見られることが多い。また逆に、発症した個体において、呼吸器症状に加えて、下痢を呈する場合もある。このように、牛コロナウイルスはウイルス側の要因だけでなく、宿主側要因や環境要因なども重なり、様々な病態を示すことが知られている。

診断：

発症牛の糞便あるいは鼻汁中（鼻腔ぬぐい液）中のウイルス遺伝子をRT-PCRを用いて検出するウイルス

学的診断法とペア血清を用いた血液凝集抑制試験（HI試験）により抗体価の有意な上昇を検出する血清学的診断法が一般的に用いられる。ウイルス分離はヒト直腸癌株化細胞（HRT-18G, ATCC®CRL11663™）を用いて実施する。

トピック：

「他国間における牛コロナウイルスの疫学的関連性および臨床型を決定する遺伝子領域の探索」

先述したように、これまでに他国間における牛コロナウイルスの疫学的関連性について比較・解析した報告はない。そこで、著者らは2006年から2017年にかけて国内で採集した67の流行株についてゲノム全長（約30 Kbp）を解読し、既知のGenBankに登録されている国内外の牛コロナウイルス150株との間で外皮タンパク質（S）遺伝子全長の比較・解析を実施し、他国間における牛コロナウイルスの疫学的関連性について調べた。その結果、世界中に分布する牛コロナウイルスは1970年代に米国、日本で分離された古典株を起点に、ヨーロッパ各国で検出された株より構成される欧米グループ（European group）と米国の牛群や野生反芻動物種から検出された株に加え、韓国でのCDおよびWDの発症牛から検出された株より構成される米国グループ（American group）に大きく区別されることを明らかにした（図）。このうち、近年の国内流行株は米国グループに含まれることも明らかにした。さらに、欧米グループおよび米国グループは発生国や年に応じてそれぞれ11および3つの遺伝子型に分類されたことから、本ウイルスは国を超えての伝播はほとんどなく、それぞれの国内で独自に変異していることが示唆された。

牛コロナウイルスは仔牛および成牛の下痢（CDおよびWD）、年齢に関係なく呼吸器症状の3つの臨床型に関与する。以前の研究において、同じコロナウイルスである豚呼吸器コロナウイルスは遺伝子解析の結果、豚伝染性胃腸炎ウイルスのS遺伝子に大きな欠失を持つ変異体であることが判明しており、しかもこのウイルスは豚伝染性胃腸炎ウイルス本来の消化器感染ではなく呼吸器に感染し、軽度な呼吸器症状を引き起こすことが知られている。このことから、コロナウイルスのS遺伝子は組織特異性や病原性に深く関与しており、牛コロナウイルス感染に伴う臨床型の相違にS遺伝子が関与している可能性が考えられる。そこで、著者らは今回国内で採集した株について、消化器症状および呼吸器症状を呈する株間でのS遺伝子全長の比較・解析を行ったが、残念ながらその相違に関与する特定領域を見出すことはできなかった。以前の研究も含めて、牛コロナウイルスの組織特異性や病原性に関与する遺伝子領域は未だ明らかになっていない。

特集 家畜・家禽のコロナウイルス病

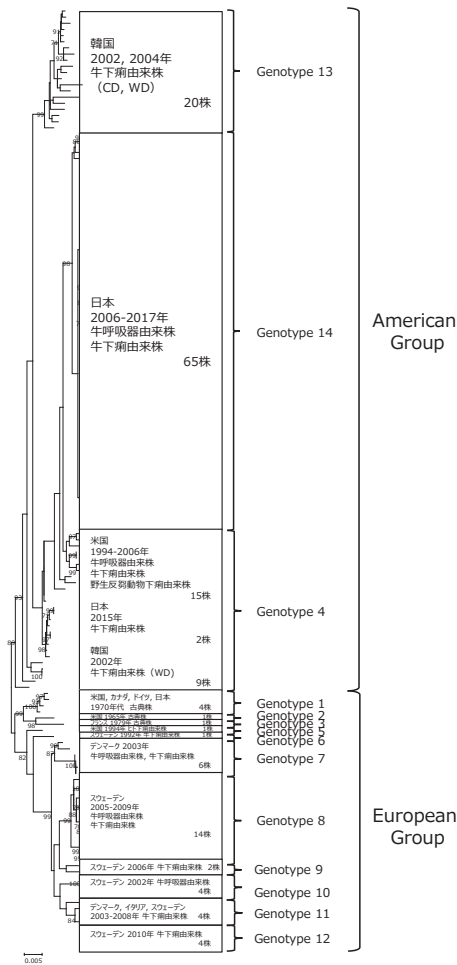


図. 国内外の牛コロナウイルス複数株を用いた外皮タンパク質遺伝子に関する系統樹解析

今後の展望：

我が国では、牛コロナウイルス感染症の予防として、1970年代に分離された国内流行株を基にした単身不活化ワクチンあるいは混合不活化ワクチンが活用されている。しかしながら、これまで述べたように牛コロナウイルスの国内流行株は年々変異し続けており、またその抗原性も変化していることを考えると、現行ワクチンに代わる近年の流行株に合わせたワクチンを開発することは急務の課題である。また、牛コロナウイルスはRNAウイルスの中でも最大級のゲノム全長(約30 Kbp)を有するため、本ウイルスの遺伝子機能に関してまだ不明な点が多く残されている。特に、組織特異性や病原性といった臨床型に關与する遺伝子領域の特定に関して、これまでにも多くの試みが行われているが、依然不明のままである。上記の問題点を解決するためには、近年他のコロナウイルスで確立されたりバースジェネティクス技術の本ウイルスにも応用することが有効である。今後いち早く本ウイルスのリバースジェネティクス技術の確立に着手し、ワクチン開発の早期実現に向けた基礎的知見の収集並びに遺伝子機能解析を進めていくつもりである。

豚の腸管コロナウイルス感染症 (Swine enteric coronavirus diseases)

ウイルス・疫学研究領域 発病制御ユニット ユニット長 **大橋 誠一** (OHASHI Seiichi)

はじめに：

コロナウイルスの感染による豚の感染症には、消化器症状を主徴とする伝染性胃腸炎、豚流行性下痢及び豚デルタコロナウイルス感染症並びに神経症状と嘔吐を主徴とする赤血球凝集性脳脊髄炎がある。前者三つの感染症は、一度農場で発生すると大きな被害を及ぼす重要な生産阻害要因と考えられている。一方、近年のわが国における赤血球凝集性脳脊髄炎の発生は調査されていないため、感染状況については不明である。伝染性胃腸炎及び豚流行性下痢は家畜伝染病予防法により監視伝染病に指定され、診断法が整備され、ワクチンも用意されている。豚デルタコロナウイルス感染症は、2013年に流行した豚流行性下痢と同時期に新たに下痢の原因として確認された感染症で、わが国でも豚デルタコロナウイルスが原因と考えられる疾病が報告されている。これらの3疾病(まとめて豚腸管コロ

ナウイルス感染症といわれることもある)は、わが国における豚の急性下痢の主要な原因となっている。

原因：

伝染性胃腸炎及び豚流行性下痢の原因である伝染性胃腸炎ウイルス(TGEV)及び豚流行性下痢ウイルス(PEDV)は、コロナウイルス科アルファコロナウイルス属 *Tegacovirus* 亜属 及び *Pedacovirus* 亜属にそれぞれ分類されるエンベロープを有する1本鎖RNAウイルスである。TGEVとPEDVの抗原性について血清学的交差性は証明されていない。また、TGEVのスパイク遺伝子の一部が欠損し、豚での増殖部位が肺や気管支などの呼吸器に変化した豚呼吸器コロナウイルスは、TGEVの変異体と考えられる。豚デルタコロナウイルス(PDCoV)は、コロナウイルス科デルタコロナウイルス属、*Buldecovirus* 亜属に分類される。



症状：

TGEV、PEDV 及び PDCoV は豚の腸管感染症の原因として重要である。日齢に関係なく感染した豚は嘔吐や水様性の下痢を示すが、日齢が上がるにつれて不顕性となり、日齢が若いほど致死率が高く、感染した哺乳豚の致死率は非常に高い。ウイルスの伝播は直接、あるいは汚染物による間接暴露により経口で感染する。これまでの実験感染の結果を見ると、潜伏期は日齢と暴露されたウイルス量に依存するが、1～7日で下痢や嘔吐の臨床症状を示す。また、豚呼吸器コロナウイルスに感染した豚の多くは不顕性で、他のウイルスや細菌との混合感染により重篤な呼吸器病を発症することがある。

発生状況：

わが国における伝染性胃腸炎の発生は1970年代から1980年代にかけては大規模な急性感染の発生報告があったが、農林水産省の監視伝染病発生年報によると、最近5年の伝染性胃腸炎の発生数は2016年及び2019年にそれぞれ1件とごく散発的な発生となっている。欧州や北米でも現在伝染性胃腸炎の発生報告は減少傾向にあり、この要因の一つに豚呼吸器コロナウイルスの感染拡大が関与していると考えられている。

豚流行性下痢の発生は1980年代に原因不明の下痢の症例が報告され、それらはPEDVの関与が疑われていた。1996～1997年の流行ではPEDVが発症豚の腸管薬剤から分離され、検査法が確立された。その後、国内の発生は散発的となり、2006年以降は2013年まで発生の報告はなかった。しかし、2013年9月から発生した流行はその後1年で感染は38道県、817農場に拡大し、死亡頭数は累計でおよそ37,000頭に達した。その後、一旦発生報告は減少したものの、毎年数百頭規模の発生報告があり、2019年は137戸で764頭の発生が報告されている。2013年4月に北米から始まった豚流行性下痢の世界的流行はカナダ、中南米、さらに日本と同様にすでにPEDV感染のあったヨーロッパ諸国へも侵入し感染は拡大していった。

豚デルタコロナウイルス感染症の全国的な発生調査は実施されていないため詳細は不明であるが、豚デルタコロナウイルスの関与を疑う症例報告が少ないことから、豚流行性下痢に比べて生産性への影響は低いと考えられる。世界における豚デルタコロナウイルスの検出状況は北米、中南米、東アジア、東南アジアなど養豚の盛んな地域で確認されている。

診断法：

ウイルス学的検査には下痢便や腸管を使用する。ウイルス分離には培地にトリプシンを添加して、それぞれ感受性のある培養細胞に接種する。分離当初は細胞変性効果が不明瞭ではあるが、継代を繰り返すことに

よって明瞭な細胞変性効果が観察される。また、RT-PCR法によるウイルス遺伝子の検出は迅速検査法として有用である。

TGEVとPEDVの血清学的検査にはウイルス中和試験を行う。発症期と回復期のペア血清を用いて抗体価の有意な上昇を確認し、感染の有無を判定する。

対策：

豚腸管コロナウイルス感染症の対策は、農場へのウイルスの侵入防止と衛生管理が重要なポイントである。新たにウイルスを農場内に侵入させないため、人、物、及び車両の出入り管理の強化を行う。とくに不顕性感染もあることから、外部からの豚の導入は最も農場にウイルスを侵入させるリスクが高いため、必要に応じて検査を実施するとともに、十分な検疫期間を設け健康状態の観察を行う。衛生管理では作業動線の管理、畜舎ごとに専用の作業服・長靴の使用及び作業の専従化、畜舎の出入り口に消毒槽の配置、畜舎内外の定期的な消毒等、日ごろから高いバイオセキュリティの維持のための対策を講ずることが重要である。また、豚舎での洗浄・消毒を強化し、豚舎内のウイルス量をできるだけ低下させることも感染防止対策となる。

最近のトピック：

2013年から国内で発生した豚流行性下痢の流行では、ウイルスのスパイク遺伝子の解析によりこれまでに国内で確認されたウイルスとは異なり、2011年以降にアジアや北米で流行していたウイルスとの塩基配列の類似性が高いことから、海外から新たに侵入した可能性を明らかにしてきた(Suzuki T, et.al. Infect Genet Evol. 2015 ; 36: 363-368.)。またこの流行中に分離されたウイルスはスパイク遺伝子に特徴的な塩基配列を持つウイルスが少なくとも3種類存在することを明らかにし、この配列の違いが子宮切断初乳未接種豚における致死性に影響していることを示した(Suzuki T, et.al. Viruses. 2018 ; 10: 467.)。さらに豚流行性下痢が流行していた2013年冬季～2014年夏季に採材された下痢便を用いたPDCoVの調査を行い、2014年2月に採材された下痢便からPDCoV検出・分離(図1)、豚流行性下痢の流行と同時期にPDCoV感染による下痢が発生していた可能性を示した。

豚流行性下痢の発生が断続的に継続していること、また類症鑑別上、同時にTGEVとPDCoVの検査を実施する必要があることから、農林水産省の戦略的監視・診断体制整備推進委託事業によりPEDV、TGEV及びPDCoVを効率的に検出可能な遺伝子検査法(図2)を設計し、全国の家畜保健衛生所の検査向上の一助となるべく配布した。

特集 家畜・家禽のコロナウイルス病

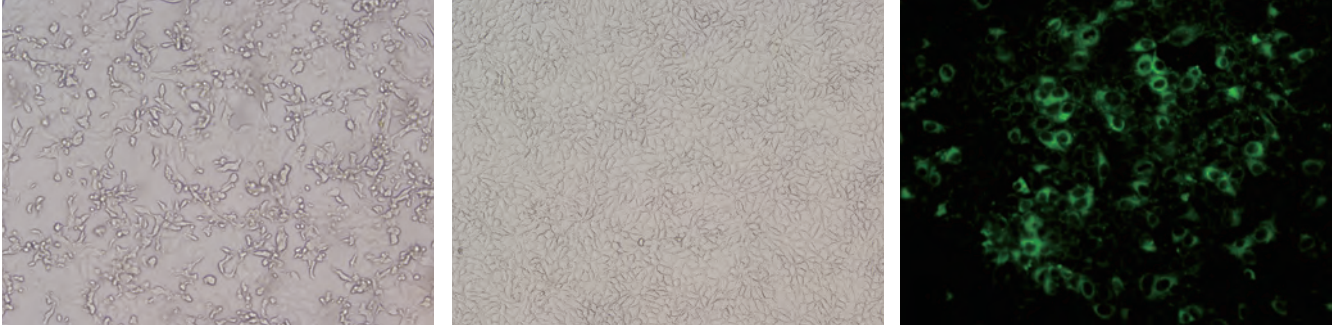
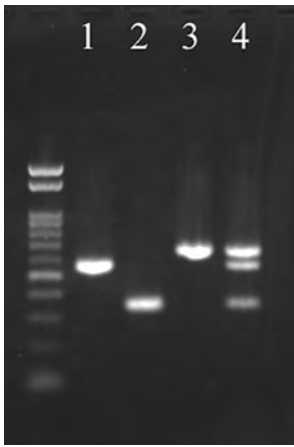


図1 PDCoV

1：PDCoV 感染細胞、2：非感染細胞、3：間接蛍光抗体法によるウイルス抗原の検出



1：PEDV
2：TGEV
3：PDCoV
4：上記3ウイルスの混合物

図2 マルチプレックス RT-PCR 法による豚コロナウイルス遺伝子の検出

鶏のコロナウイルス病：伝染性気管支炎（Infectious bronchitis:IB）

ウイルス・疫学研究領域長 ^{MASE Masaji} 真瀬 昌司

発生・発見の歴史：

鶏のコロナウイルス病である伝染性気管支炎（Infectious bronchitis:IB）は1930年に米国のノースダコタ州において、シャークとホーンによって初めてその発生が確認され、その後米国各州に蔓延したと記録されている。我が国では1951年に東京都および神奈川県に本病らしい疾病が発生しており、1954年に病鶏から本病ウイルスが確認された。現在では、世界中の養鶏産業のほとんどすべての鶏群はIBウイルスに感染していると考えられている。IBの主徴は呼吸器症状であるが、腎炎で死亡することも多く、また細菌の二次感染があると、気嚢炎などを起こし、死亡率が高くなる傾向が認められる。しかしウイルスの病原性が弱い場合、不顕性の形で流行する場合も珍しくなく、また産卵鶏群が感染すると、産卵率と卵質の低下が認められることもあり、これらの影響はその後回復しな

い場合も少なくない。

原因：

原因となる伝染性気管支炎ウイルス（Avian coronavirus: infectious bronchitis virus）はガンマコロナウイルス属（*Gammacoronavirus*）イガコウイルス亜属（*Igacovirus*）に属するプラス1本鎖RNAウイルスである。その直径は30-200 nmでエンベロープを有し、表面には長さ約20 nmの棍棒状の突起（スパイク）が認められる。

症状：

呼吸器からのウイルス排泄は1～2週間で終了するが糞便からの排出は長期間続くこともある。このような鶏が感染源となる可能性が考えられる。IBウイルスの感染力は非常に強く、群内の数羽の鶏が感染した場



合、48時間以内に群のほとんどの鶏が感染してしまい、鶏舎間の伝播も容易に起こる。

主徴は呼吸器症状で、特に呼吸音は特徴的であり、感染初期は捻髪音、極期にはミューミューという猫の鳴き声に類似した奇声が認められる。腎病原性の株に感染した鶏の場合、呼吸器症状が認められた後に元気消失、羽毛逆立および水様便を呈し、死亡例が増加することがある。6週齢以上の鶏における症状は弱く、気づかれずに過ぎてしまうことが多いようである。

ウイルスの抗原性：

このIBウイルスの大きな特徴として、非常に抗原変異が激しく、多数の抗原型に分かれることが知られている。ウイルスの抗原性を示す分類として血清型という定義が広く使われているが、同じ鶏に感染するウイルスでトリアデノウイルス (Fowl Adenovirus:FAdV) を例にすると、このFAdVは現在12の血清型に分類され、FAdV-1型、2型のような番号を用いた表記法でウイルスの抗原性が示される。しかし、このIBウイルスでは血清反応による明確な分類が難しく、番号表記による血清型というものが定義されていない。この番号に代わるものとしてウイルスが分離された地名で称されることが多い。例えば米国のマサチューセッツ州で分離された株はマサチューセッツ (Massachusetts: Mass) 型と称され血清反応によりこの株と交差性が認められた場合、Mass型のウイルス株などと分類されてきた。ヨーロッパ諸国も同様な傾向で、オランダで分離された株にはHolland 120 (H120) 株、英国で分離された株にはUK/4/91株のように国名を付した名称が使われ、同様な分類が行われてきた。

我が国では、明確に統一された名称の定義はあまり行われず、分離された地名 (例:練馬株) や検体番号 (例: 0353 株) で称された。海外から導入したMass型などのウイルス株との反応性と比較して抗原性を調べ、既知のウイルス株と異なっていた場合、抗原変異株として新たなワクチン株の候補となる、というものであった。その結果、多くのワクチンメーカーから多様なワクチン株が開発され現在に至っている。最近では、分子疫学情報として、他のウイルス同様、分離地 (国) 名や分離年などを株名とすることが多くなっている (例: 千葉県における2018年分離株はJP/Chiba/2018と略称)。

ウイルスの遺伝子型と診断：

遺伝子診断法であるPCR法が普及するに伴い、この複雑なIBウイルスの抗原性分類に代わる方法として、PCR法を利用した分類が応用されるようになってきた。動衛研でも既報の文献等を参考に、わが国で流行しているウイルス株のほとんどを増幅できるPCR

プライマーを確立し迅速診断法を確立した。またこの系を利用した流行ウイルス株の疫学解析も実施した。

分子系統樹解析の結果、わが国で分離されたIBウイルスは5つの遺伝子型に分かれることが明らかとなり、JP-I, II, III, Mass, Gray 遺伝子型と称して報告した (Mase et al., Arc.Virol. 2004,149: 2069-2078)。その数年後には、JP-IV や 4/91 といった新たな遺伝子型がわが国に存在することが明らかとなり、2020年現在では以上の7つの遺伝子型が存在することが明らかとなっている。この遺伝子型は、Hae II などを用いた制限酵素切断パターン (RFLP) 法により識別することも可能である。また、各遺伝子型に特異的PCRプライマーセットも構築され、予測される大きさのPCR産物の有無でどの遺伝子型であるかの判定も可能となっている (図)。この遺伝子型による定義は前述の血清反応による分類に代わって、現場の診断機関で汎用されるようになり、ワクチン株もその遺伝子型からJP-〇〇型のワクチン、などと幅広く呼称されるようになってきている。

防疫および今後の展望：

現在IBの予防には多様な株を用いた生ワクチンと不活化ワクチンが用いられている。株間では若干の交差防御性が認められるが、効果の高いワクチン接種を期待するために、当該農場で流行している遺伝子型に近いワクチン株を選択するため上述の遺伝子解析法を応用することが多い。

しかし、多様なワクチンが使用されているにも拘らずIBは世界中の養鶏産業で問題となり続けている。多様な抗原性状を示すウイルス株が生じるメカニズムや広くかつ高い交差防御能を示すワクチン株の開発などさらなる展開が期待される。

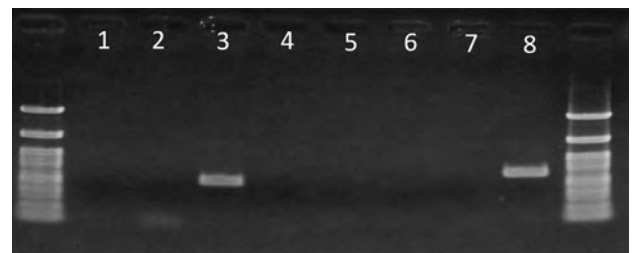


図. 遺伝子型別PCR例

2018年千葉県で分離されたIBウイルス (遺伝子型JP-III) のPCRによる型別。

レーン1から7は各遺伝子型特異的プライマー、レーン8は全遺伝子型増幅プライマーを使用。

レーン3のJP-III特異的プライマーとレーン8の全遺伝子型増幅プライマーで予想される大きさのPCR産物が確認できることからIBウイルス遺伝子型JP-IIIと判定。

長期在外研究報告

「鶏体内で病原性ウイルスの複製に対して抑制的に働く免疫機構の解析」

ウイルス・疫学研究領域 疾病防除基盤ユニット 主任研究員 ^{ISEKI Hiroshi} 井関 博

私は、2019年4月11日より2020年5月26日まで、農研機構の在外研究員制度を利用し、カナダのオンタリオ州にあるゲルフ大学オンタリオ獣医キャンパス病態生理学部（Department of Pathobiology, Ontario Veterinary College, University of Guelph）（写真1）のShayan Sharif教授の研究室において、「鶏体内で病原性ウイルスの複製に対して抑制的に働く免疫機構の解析」に取り組みましたので、その背景と概要を報告させていただきます。



写真1 Department of Pathobiology の建物

< 在外研究の背景 >

産業動物である鶏に対して我が国で使用が承認されているワクチンの数は、17種類の重要疾病に対して実に203品目にも及びます（2010年1月時点）。近年、大規模集約化が著しい養鶏産業においては、ワクチン接種の省力化のために病原性は弱めてあっても感染性を保持している「生ワクチン」が多用されています。結果として、ワクチンウイルスと野外ウイルスの遺伝子組換え体の出現や、ワクチンとして用いられたウイルスが野外に拡散する等の問題が懸念されています。このような状況は、生物多様性の保全、アニマルウェルフェア、食の安全等、いずれにおいても大きな問題と言えるでしょう。これらの問題を解決するためには、生ワクチンが機能する仕組みを理解すると共に、生ワ

クチン以外のワクチンが十分な効果を発揮できない仕組みを明らかにする必要があります。そのためには、ウイルスが鶏の体内に侵入した後、免疫細胞がどのように機能するのかを明らかにする免疫学的な研究が不可欠になります。鶏体内に侵入したウイルスの複製を抑制する免疫機構を特定し、その機構を特に強く刺激するワクチンを作ること成功すれば、生ワクチンに頼る部分を最小限に抑えることができ、養鶏だけでなく家畜生産全体における生ワクチンの使用量を減らすことにつながるからです。これまで農研機構では鶏のウイルス学的な研究において多くの成果を挙げてきましたが、哺乳類とは異なる鳥類の免疫学的な研究手法についてノウハウがありませんでした。そこで、鳥類の感染免疫分野で著名なShayan Sharif教授の研究室で在外研究を行い、鶏のウイルス感染免疫に関する研究手法を学ばせていただきました（写真2）。



写真2 Sharif教授（左から6人目）と研究室のメンバー

< Sharif教授の研究室の研究内容 >

私が在外研究で赴任した当時、Sharif教授の研究室では、病原体を構成している特定の成分（抗原）に因らない人工合成物による免疫効果の研究に注力されていました。一般的にワクチンとして市販されている製品は、特定の病原体の病原性を弱くしたり、熱や薬品によって感染しない状態にしたりした病原体由来の成分を動物に接種することにより、免疫細胞に病原体を覚えさせることで効果を発揮します。一方で、CpG-



ODNに代表される合成核酸は、完全な人工物でありながら、免疫細胞にウイルスが感染した場合と類似の反応を起こさせることが可能です。Sharif教授のチームは、特殊な膜でCpG-ODNを包んだものを発育鶏卵に予め接種しておくことで、鶏が孵化した後にマレック病（後述）に感染しても腫瘍を形成する確率が大きく低下することを見出しました。また、マレック病に感染した鶏の病変部に $\gamma\delta$ （ガンマデルタ）T細胞と呼ばれる免疫細胞が集まっていることを突き止め、マレック病を克服する鍵が $\gamma\delta$ T細胞にあるという仮説を立てられていました。

<マレック病の巧みな生存戦略>

マレック病は、我が国ではニワトリ及びウズラが家畜伝染病予防法の届出伝染病に指定されており、非常に高い伝搬性を有するマレック病ウイルスに起因する重要な家禽疾病です。マレック病ウイルスは、感染した鶏の表皮で増殖し、脱落したフケと共に別の鶏に吸引されることによって感染が成立します。呼吸器や消化器に感染するウイルスの場合、ウイルスが感染した細胞は免疫細胞に認識されて排除されますが、マレック病ウイルスは様々な免疫細胞に感染しながら隠れ蓑とし、最終的にはそれらを壊し、あるいは腫瘍化させながら表皮にたどり着くという巧みな生存戦略を採っています。マレック病には50年近い研究の歴史があり、これまで多くのワクチンが開発されてきましたが、その巧みな生存戦略に加え、新たなワクチンが開発される度に効果を逃れるウイルスを出現させることによって、マレック病ウイルスは現在でもほとんどの養鶏場で見られるウイルスとなっています。このように、マレック病ウイルスは最も克服の難しいウイルスの一つですが、同時に鶏のウイルス感染症における免疫研究の対象としては最適なモデルであるとも言えます。私は、鶏の感染免疫を解析する手法を学びながら、マレック病ウイルス感染細胞を排除するために、 $\gamma\delta$ T細胞がどのように関与しているのか研究を進めました。

<在外研究の概要>

ヒトの血液における $\gamma\delta$ T細胞は、T細胞と呼ばれる免疫細胞全体の0.5～5%ほどを占めているに過ぎませんが、鶏では22～48%を占めており、ヒトに比べて病原体の感染防御に重要な働きを担っていることが推測されます。しかし、 $\gamma\delta$ T細胞を鶏の体外に取り

出して培養する技術が確立されていないために、これまで十分な研究がなされていませんでした。そこで、私は他のメンバーと協力して培養技術の確立に取り組み、世界に先駆けて鶏の $\gamma\delta$ T細胞を体外で増殖させることに成功しました。次に、鶏の $\gamma\delta$ T細胞が実際にウイルスの複製に対して抑制的に働くのかどうかを確認するため、鶏の $\gamma\delta$ T細胞に合成核酸を加えて培養したところ、抗ウイルス作用を有し、免疫応答を促進する物質を分泌することを明らかにすることができました。 $\gamma\delta$ T細胞を培養する技術の確立に成功したため、次にマレック病ウイルスが感染した鶏の呼吸器の細胞に対して、鶏の $\gamma\delta$ T細胞が直接的に感染細胞を攻撃することを確認する実験を行いました。この過程では、マレック病に関する実験手法を習得すると共に、実験的にマレック病ウイルスを感染させた鶏の臓器から $\gamma\delta$ T細胞を回収する手法も習得することができました。

<新型コロナウイルスの影響>

在外研究で予定していた研究の最終段階の動物実験を計画している最中に、新型コロナウイルスの影響で動物実験施設が休止になりました。カナダは、2003年に中国から帰国した感染者から、重症急性呼吸器症候群（SARS）が拡散した経験があり、日本が全域に緊急事態宣言を発表するちょうど一か月前、3月17日にはオンタリオ州が緊急事態宣言を発表し、翌日にはアメリカとの国境が閉鎖されました。カナダ政府の対応は非常に早く、それから一週間以内に必要最低限のビジネス以外の閉鎖命令が通達され、ゲルフ大学もわずかな例外を除いて閉鎖対象になりました。カナダは以前からITを活用した業務の効率化を推し進めていたことから、オンラインへの業務移行は非常に円滑で、4月はオンラインで自宅から業務を行うことができました。しかし、新型コロナウイルスの感染者は日が経つごとに増加し、大学は学生寮を利用する学生に対して実家への帰宅を促し、少なくとも9月に開始される秋季学期の開始までは大学の閉鎖を続行する指針を大学職員に対して通達しました。私の在外研究には動物実験の実施が必要不可欠でしたので、この発表を受けて在外研究を終了し、帰国することになりました。

<所感>

本在外研究では、病原ウイルス感染時における鶏の

長期在外研究報告 「鶏体内で病原性ウイルスの複製に対して抑制的に働く免疫機構の解析」

免疫を解析する手法について、マレック病をモデルとして習得しました。また、これまで研究が進んでいなかった $\gamma\delta$ T細胞の培養技術を確立し、鶏の $\gamma\delta$ T細胞がウイルス抗原を認識して活性化することを明らかにしました。在外研究中は、多くの感染症や家禽に関する教育講演を聴く機会に恵まれ、様々な研究者と話す中で新しい刺激を受けました(写真3)。鶏の $\gamma\delta$ T細胞に関する新たな知見は、哺乳類とは異なる免疫システムを有する鶏の疾病の発生メカニズムを解明する上で新たな知見を提供すると共に、 $\gamma\delta$ T細胞の刺激を意識した効果的なワクチンの開発にも貢献することが期待されます。感染症に関わる免疫の研究分野は、次々に新たな発見が報告される一方、ますます複雑化し、細分化された専門的な技術が要求されるようになっていきます。様々な家畜感染症の専門家が集う動物衛生研究部門ですが、感染症における免疫細胞の解析を専門とする研究職員は少ないため、今後は多くの研究職員と協調し、それぞれの研究を高度化、多角化、そして加速するべく研究に精進して参ります。



写真3 ゲルフ大学が主催する養鶏関係者の情報交換会

<余談>

私は、妻と子供たち二人を同伴し、カナダ最大の都市であるトロントから車で1時間半ほどの距離にある大学の街、ゲルフに暮らしました。カナダでの新しい暮らしを始めるにあたって、子供たちが現地の小学校と保育所に馴染めるのが最大の心配事でしたが、幸いにも二人とも嫌がることなく、すぐにお友達を作って楽しく通うようになった姿に安心すると共に頼もしさすら覚えました。在外研究中に私たち家族がオンタリオ州から出ることはありませんでしたが、海外での生活は毎日が新しく、親切で穏やかなカナダ人のおか

げで、心配性な私でもすぐに生活に慣れることができました。そもそも、移民大国であるカナダにおいて、「カナダ人」という定義は非常に難しく、娘の同級生の半分は自身が移民で、残りの半分も両親がカナダ人という子供はわずかでした。混血が進んでいるため、見た目でも人種を区別することなど何の意味もなく、カナダでは、「皆違うことが普通」であり、私たち家族はゲルフのコミュニティーの仲間としてすんなり受け入れてもらえたのでした。大学でもあらゆる人が親切に接してくれ、たくさんの友人に囲まれて充実した1年間を過ごすことができました。そのようにして、私たち家族はそれぞれがカナダでの生活を非常に気に入っていましたが、新型コロナウイルスで自宅から自由に出ることができない期間が一か月を過ぎる頃には、帰国することを自然と受け入れられるようになっていました。私が帰国する知らせを聞いた大学の仲間たちは、互いに会えないにもかかわらず、時間をかけて作った寄せ書きと共にたくさんのプレゼントを用意してくれ、私の充実した在外研究生活を支えてくれた仲間たちにいつか研究で恩返しをしたいと強く思っています。

<謝辞>

新型コロナウイルスによるパンデミックが進む中、帰国に際しては本当に多くの方に助けていただきました。この場を借りて感謝申し上げます。在外研究の機会を与えていただきました農研機構関係者の皆様にも深謝いたします。そして、私を暖かく受け入れてくださり、私がカナダに戻ってくるためならどんな努力も惜しまないと言ってくくださったSharif教授に心から感謝申し上げます。世界が新型コロナウイルスの恐怖から解放され、再会の喜びを抱擁で表現できる日が戻ることを心から願っています(写真4)。



写真4 ゲルフ大学の正門とシンボルのグリフォン

研究者の素顔

バイオセーフティー統括監の日々

SAMESHIMA Toshiya

バイオセーフティー統括監 鮫島 俊哉

「平成」の声を聞いて間もなく、私は農水省家畜衛生試験場（現動物衛生研究部門）に就職しました。他の同期と同じく研究の道を歩むつもりでいたのですが、現実はそのほど甘くなく、現在に至るまでに異動11回（うち転居8回）を経験してきました。研究以外にも生物学的製剤の製造、行政、研究支援と様々な業務に携わり、今に至っています。なかでも製造業務には異動3回、延べ10年従事しており、若い頃には技術系一般職の方々に職人芸とも言える技術を伝授していただき、研究者としても大変貴重な経験でした。後年、地球の裏側での技術協力場で、無菌実験室、消毒設備、実験環境を一から手作りで現地の人々と協力して立ち上げるのに大いに役立ちました。さらに独立行政法人化後は、業界では弱小ながらも動物用医薬品の製造販売業者として軌道に乗るまでに行政での経験が多少は生きたように思います。その他、廃止後の支場の後片付け3年など、浮世離れた時期もありました。しかし度重なる異動により研究の継続性には厳しいものがありましたので、研究の醍醐味については他の方々に譲るとして、ここからは現職であるバイオセーフティー統括監（BS統括）の業務についてご紹介いたします。おそらく耳慣れない方が多いかと思いますが、BS統括は動衛研ならではの役職になります。ご存知のように動衛研は国立研究開発法人である農研機構の一部門として、産業動物の感染症に関する業務を幅広く担っています。なかでも感染症対策は重要な責務で、病原微生物を取り扱う機会が多いことから、それらを安全に取り扱う環境整備が求められています。なかには家畜伝染病予防法に規定される監視伝染病や感染症法に規定される特定病原体のように法の規制下にある病原体も含まれますので、コンプライアンスの観点から組織として安全な微生物管理を行うBS統括という役職が置かれたものと考えています。バイオセーフティとは簡単にいうと、病原体や毒素から人や動物、環境を守るための封じ込めを指し、微生物管理の根幹となる考え方になります。それに加えて盗難やテロへの使用、環境への意図的漏出など微生物が悪用されるのを防ぐ措置であるバイオセキュリティも重要で、2021年にオリンピック・パラリンピックの開催を控えて、より一層の注意喚起が求められているところです。このように微生物取扱に関連した各種のリスクはバイオリスクと呼ばれ、バイオリスクをいかに低

く制御していくかがBS統括の重要な役目と考えています。さらに当部門の場合、各種規制実験（微生物実験、動物実験、遺伝子組換え実験）において多くの病原体を取扱うため、病原体、取扱い施設、病原体取扱い等についての厳格な管理が必要になり、バイオセーフティ委員会、動物実験委員会、微生物等取扱安全監視委員会を設置して、日々適正な管理を行っています。病原体管理は年々厳しさを増しており、国民保護法、外為法、生物の多様性に関する条約など様々な法規制への対応も欠かせません。また研究には実験室業務に加えて実験動物を用いた感染実験が避けられないことから、動物実験に関する業務も広く兼務しています。動物実験においても同様に適正なバイオリスク管理が行われるよう動物実験委員会の面々と共に取り組んでいます。ここで動物実験全体に目を向けると、年々国内外を問わずアニマルウェルフェア（動物福祉）や動物実験倫理についての組織の外からの目が厳しくなっており、厳しい外部評価に耐えられる動物実験の実施が農研機構にも求められています。具体的には動物の飼養管理における「5つの自由」や動物実験における「3Rの原則」は既に国際的に共通した認識となっており、これらをないがしろにした動物実験は認められないのが現状です。さらに動物の感じる苦痛を客観的に評価する「苦痛度分類」や過剰な苦痛を回避するための「人道的エンドポイント」の設定など様々な側面からの動物実験への配慮が不可欠になっています。病原体の取扱いにしろ、動物実験にしろ、適正な管理の下に進められて初めて成果の信頼性が担保され、公的研究機関としての農研機構の社会貢献をより確かなものにできると考えて、日々の業務に勤しんでいます。



窓際にて。夏場は暑いです。

Hot Topics

令和2年度日本科学飼料協会技術賞受賞

令和2年7月28日に、病態研究領域生化学ユニット長山中典子が、飼料を通じた畜産物の安全性に関する評価技術の開発により、第54回令和2年度日本科学飼料協会技術賞を受賞しました。



2020-2021年度日本獣医学会賞受賞

令和2年9月18日に、細菌・寄生虫研究領域病原機能解析ユニット長高松大輔が、蜜蜂の腐蝕病菌の多様性、生存戦略及び診断・予防法に関する研究により、2020-2021年度日本獣医学会賞を受賞しました。



NARO RESEARCH PRIZE 2020 受賞

越境性感染症研究領域口蹄疫ユニット森岡一樹、深井克彦、西達也及び病態研究領域病理ユニット山田学が、迅速かつ高感度に口蹄疫ウイルスの検出が可能な銀増幅イムノクロマトキットの開発により、NARO RESEARCH PRIZE 2020を受賞しました。

https://www.naro.affrc.go.jp/project/results/research_prize/index.html

プレスリリース：日本最西端の島で新規の節足動物媒介（アルボ）ウイルスを発見—継続的な監視活動により、未知ウイルスの国内への侵入を検出—

蚊やマダニ、ヌカカ等の節足動物によって媒介されるアルボウイルスは、ヒトや家畜に病気を起こすものがあることから、国内侵入の早期発見が感染拡大防止に重要です。農研機構と沖縄県は、八重山諸島へのアルボウイルスの侵入を25年以上にわたり監視してきた結果、これまで知られていなかった新規の「ヨナグニオルビウイルス」を牛から発見することに成功し、そのゲノム構造を世界に先駆けて明らかにしました。

https://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/press/laboratory/niah/137375.html

プレスリリース：大陸を渡った H5N8 亜型 高病原性鳥インフルエンザウイルス

昨年11月5日と8日に香川県で発生した高病原性鳥インフルエンザの原因ウイルスの全ゲノム解析を行いました。その結果、このウイルスは昨冬にヨーロッパで流行した H5N8 亜型高病原性鳥インフルエンザウイルスが、昨年の秋に渡り鳥と共に大陸を渡って日本に侵入したと考えられます。野鳥が運ぶ高病原性鳥インフルエンザウイルスが養鶏場内に侵入しないように警戒が必要です。

https://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/press/laboratory/niah/137534.html

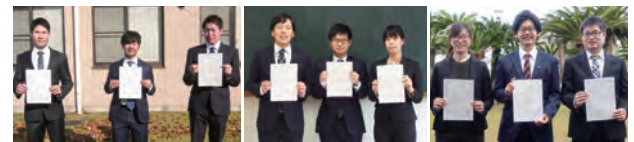
プレスリリース：今季国内初発の高病原性鳥インフルエンザウイルスの病原性解析

香川県の養鶏場での今季初発の高病原性鳥インフルエンザ発生事例から分離された H5N8 亜型インフルエンザウイルスの病原性解析を行いました。鶏への静脈内接種試験および経鼻接種試験の結果、本ウイルスは、鶏に対して高い致死性を示すものの、死亡するまでの期間が長い傾向が認められました。本ウイルスによる高病原性鳥インフルエンザ発生の早期発見には、農場での鶏の死亡数の増加に十分な注意を払うことが必要です。

https://www.naro.affrc.go.jp/publicity_report/press/laboratory/niah/137718.html

家畜衛生講習会（病性鑑定特殊講習会）修了

本所（つくば）並びに海外病、北海道及び九州の各拠点において令和2年7月15日から実施しておりました家畜衛生講習会（病性鑑定特殊講習会）の修了式が令和2年12月11日に行われました。今年度は、新型コロナウイルスの影響により2か月遅れの開講となり、また、感染防止対策を徹底しての実施となりました。



（修了式後の様子 上：つくば、左から：海外病、北海道、九州）

【編集後記】 昨年は新型コロナウイルスの世界流行により社会全体が大きな影響を受けましたが、動物衛生分野でも CSF や高病原性鳥インフルエンザといった新興・再興感染症の対応に追われた1年でした。感染症に強い社会の実現が望まれており、動物由来の様々な感染症研究を行う農研機構の果たすべき役割は大きくなると感じています。