

日本学術会議公開セミナー

動物のワクチン

～家畜を中心に～



参加登録
ウェビナー情報が
配信されます

主催:日本学術会議
獣医学分科会/食の安全分科会
共催:北海道大学獣医学研究院/連絡:scj-tox@vetmed.hokudai.ac.jp

2022年11月12日(土)10:00-12:10
(オンライン開催)

- 10:00 はじめに～動物のワクチンとは？
杉山 誠(日本学術会議連携会員、岐阜大学 副学長)
- 10:20 牛ピンクアイ(伝染性角結膜炎)のワクチンをつくる
John A. Angelos(カリフォルニア大学デービス校獣医学部 教授)
- 11:00 アフリカ豚熱のワクチンをつくる
國保 健浩(農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 領域長)
- 11:30 野生動物の豚熱ワクチンをつくる
迫田 義博(北海道大学・大学院獣医学研究院 教授)
- 12:00 総括 渡辺 登喜子(大阪大学・微生物病研究所 教授)
- 12:10 閉会の挨拶
堀 正敏(日本学術会議連携会員、東京大学・農学生命科学研究科 教授)

逐次通訳
付き

日本学術会議・公開シンポジウム 「動物のワクチン」

はじめに～動物のワクチンとは？

杉山 誠(日本学術会議連携会員、岐阜大学・副学長)

1. はじめに

インフルエンザのワクチン接種希望者が増えている。この傾向は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の世界的流行により、ワクチンの効果や重要性について社会的な認識が進んだ結果と考えることができる。ワクチンには、感染症において、感染や発症あるいは重症化を阻止・抑制することにより、人の命や健康を守る効果がある。動物においても、同様な効果により動物の命や健康を守るため多くのワクチンがある。

一方、動物の場合、その役割により、ワクチンに対する期待が異なるため、様々なタイプのワクチンが存在する。今回、動物の役割を念頭に、「動物の命と健康を守る」「畜水産物の安全・安定供給」「公衆衛生の向上」の3つの観点から、動物のワクチンについて整理し、紹介したい。

2. 動物の命と健康を守る

犬、猫、愛玩鳥等、愛玩動物は人の伴侶としての役割から、経済的な価値だけで動物を捉えることが難しい。この傾向は、少子高齢化が進むなか、さらに強くなっている。また、経済的価値が極端に高い競走馬のような動物も存在する。これらの動物に対するワクチンは、命と健康の観点から人と近い考え方、すなわち効果と安全性の担保が重視され、ワクチンが開発・利用される。

3. 畜水産物を安全・安定的に供給する

畜水産物を安全・安定的に供給するためには、家畜の疾病の制御は不可欠である。このため、牛、豚、鶏、養殖魚等を対象とした多種多様なワクチンが存在する。これらのワクチンでは、産業動物としての経済性が重視され、疾病制御効果・生産性の観点から開発・利用されることとなる。ワクチンによる疾病制御による健康な畜水産物の提供や抗生物質等の削減といった効果も重要である。

集団での管理が中心になることが多く、効率化の観点から人で一般的な注射以外の様々な接種法が開発されている。特に鶏用ワクチンでは、注射接種以外に、穿刺、点眼点鼻、噴霧、散霧、飲水、経口、混餌、卵内と多種多様な接種法が存在する。水産用

ワクチンでは、一匹毎に注射する方法以外に、ワクチンを含む液に浸す浸漬法や餌に混ぜる経口投与方法がある。また、効率化の観点から、複数の感染症を対象とした混合ワクチンが多いことも特徴である。

4. 公衆衛生の向上をはかる

人の公衆衛生の向上をはかるために開発・利用される動物用ワクチンがある。ワクチンにより動物での人獣共通感染症を制御することにより、人への同症の感染を防ぐものである。法的措置によって実施しているものとして、犬の狂犬病対策がある。他に動物用ワクチンによる人の疾病への対応例として、犬のレプトスピラ症、卵を介した食中毒対策のための鶏のサルモネラ症がある。

5. 最後に

以上、動物対象のワクチンとして、その目的により様々なものが存在する。全体としては、人用ワクチンに比べ、動物用は経済性に重きが置かれ、倫理的な面でもハードルが低い傾向がある。このため、動物用ワクチンでは、遺伝子組換え技術等を使った新しいタイプのワクチンの開発・利用が先行的に進められている。また、経済性の追求から、前述の接種法の開発等、様々な工夫も試みられている。COVID-19では、新しいタイプのワクチンが対策の切り札となった。また、感染症対策に遅れがみられる開発途上国では、ワクチンのコストダウンが不可欠である。したがって、動物用ワクチン開発・利用で蓄積されたデータは、人用ワクチンの開発にも有用であり、今後、さらに活用を図る必要があると考える。

【講演者略歴】

1981年 岐阜大学農学部獣医学科卒業
1983年 岐阜大学大学院農学研究科修了
1983年 農林水産省動物医薬品検査所
1987年 岐阜大学農学部・助手
1992年 英国オックスフォード大学・研究員
2004年 岐阜大学大学院連合獣医学研究科・教授
2007年 岐阜大学応用生物科学部・教授
2017年 岐阜大学応用生物科学部・学部長
2020年 東海国立大学機構理事・岐阜大学副学長

日本学術会議・公開シンポジウム
「動物のワクチン」

牛ピンクアイ(伝染性角結膜炎)のワクチンをつくる

*Infectious bovine keratoconjunctivitis (bovine pinkeye)
recent advances in understanding an old disease*

John A. Angelos (カリフォルニア大学デービス校獣医学部 教授)

Infectious bovine keratoconjunctivitis (IBK; pinkeye) is the most common eye disease of cattle. Recognized throughout the world where cattle are raised, pinkeye is characterized by a painful corneal ulcer and can result in permanently reduced vision or blindness following eyeball rupture in severe cases. In affected animals ocular scarring can develop impairing vision and reducing marketability of affected animals. Cattle that develop pinkeye often require antibiotic treatment, and this disease can be especially costly in production systems marketing antibiotic-free cattle. A causal association between pinkeye and *Moraxella bovis* was established many years ago, however, the discovery of other *Moraxella* species associated with pinkeye, notably *Moraxella bovoculi*, as well as the more recent discovery of multiple genotypes of both *M. bovis* and *M. bovoculi*, suggest that the disease is more complex than once thought. This seminar will review our current understanding of pinkeye, highlight recent research into the biology of *Moraxella* spp associated with this disease, and discuss aspects of disease control and prevention.

(要旨の訳)

伝染性牛角結膜炎 (IBK:ピンクアイ) は、牛の眼病として最も一般的な病気です。世界中で確認されている牛の結膜炎は、痛みを伴う角膜潰瘍が特徴で、重症の場合は眼球が破裂し、視力が永久に低下するか、もしくは失明に至ることもあります。

罹患した牛の眼球には瘢痕ができ、視力が低下し、市場性が低下することがあります。結膜炎を発症した牛は抗生物質による治療を必要とすることが多く、

生産性においてコストがかかる可能性が非常に大きい疾病です。

結膜炎と *Moraxella bovis* の因果関係は何年も前に確立されていましたが、結膜炎に関連する他の *Moraxella* 属菌、特に *Moraxella bovoculi* の発見や、*M. bovis* と *M. bovoculi* の両方の複数の遺伝子型の最近の発見は、この疾患が過去に考えられていたよりも複雑であることを示唆するものでした。

本セミナーでは、結膜炎についての理解を深め、本疾患に関連する *Moraxella* 属菌の生物学に関する最近の研究を紹介し、本疾患の制御と予防の側面について議論します。

BioSketch

Dr. Angelos received his veterinary degree from Cornell University in 1992. He completed post-graduate clinical training at the University of Minnesota and the University of California, Davis, prior to becoming board certified in large animal internal medicine in 1997 and receiving a PhD in Comparative Pathology from UC Davis in 2002. He is currently Professor and Chair in the Department of Medicine and Epidemiology and Director of the Center for Food Animal Health at the UC Davis School of Veterinary Medicine. Dr. Angelos' professional interests include internal medicine and infectious diseases of food producing animals, pathogenesis and prevention of infectious bovine keratoconjunctivitis, pharmacokinetics of antibiotics in ruminants, and development of improved vaccination/vaccine delivery strategies to support sustainable food production practices.

(略歴の記)

Angelos博士は、1992年、コーネル大学で獣医学士号を取得しました。その後、ミネソタ大学とカリフォルニア大学デービス校で卒後臨床研修を行い、1997年に大動物内科の認定医となり、2002年にカリフォルニア大学デービス校で比較病理学の博士号を取得しました。

現在、カリフォルニア大学デービス校獣医学部の医

学・疫学科の教授兼学科長、および食用動物衛生センターのディレクターを務めています。

Angelos博士の専門分野は、産業動物の内科学と感染症、感染性牛角結膜炎の病因と予防、反芻動物における抗生物質の薬物動態、持続可能な食糧生産を支援するためのワクチン接種/ワクチン投与戦略の改善、などです。

日本学術会議・公開シンポジウム 「動物のワクチン」

アフリカ豚熱のワクチンをつくる

國保健浩(研究領域長)

農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 越境性家畜感染症研究領域

1. はじめに

アフリカ豚熱(ASF)は豚やいのしし等のイノシシ科動物(*Suidae*)が罹患するウイルス性の伝染病である。本来はアフリカ大陸サハラ砂漠以南の風土病であるが、時に欧州や中南米に現れて、疫災をもたらしてきた。現在も、2007年にアフリカ大陸からコーカサス地方へと持ち込まれたASFウイルス(ASFV)による流行が欧州、アジア・大洋州、中米を席卷しており、2022年10月末現在も終息を見ていない。

本病に対しては、これまで世界各国でワクチンの開発が試みられてきたが、確実に有効性を示す製剤は未だ実用化に至っておらず、熾烈な開発競争が続けられている。本講演では過日野外での利用が開始された米国が開発したワクチンの失敗例を含めて、ASFワクチンの開発状況を概観するとともにその難しさについてお話したい。

2. ASFVの特徴

ASFVは巨大核質DNAウイルス群(Nucleocytoplasmic Large DNA Viruses; NCLDV)に分類されるアスファウイルス科アスフィウイルス属のウイルスで、190キログラム塩基対に及ぶ長大なゲノムにコードされる170種以上のタンパク質で構成される5層構造の特徴的な粒子形態を有する。血清型分類は未確定であるが、それに代わり、主要なカプシドタンパク質であるP72(B646L遺伝子産物)の塩基配列に基づいて、現在24種に分類されている。アフリカ大陸ではイボイノシシやカワイノシシ等の固有の*Suidae*科動物と軟マダニ間で不顕性の感染環を形成しているが、*Sus*属動物(豚、イノシシ)はASFVに感受性が高く、感染マダニの咬刺により容易に感染、発症して死に至る。土着の豚は比較的抵抗性が高いとされているが、西洋種では死亡率が極めて高く、現流行株である遺伝子型II型株の感染では概ね100%致死である。さらに*Sus*属動物の体内では著しいウイルス増幅が見られ、これに伴って高度のウイルス血症やウイルス排泄が生じるため、一度これらの種でASFが発生すると、もはや軟マダニの介在を要することなくウイルスを拡散、伝播することになる。

3. ワクチン開発の状況

上述の通り、ASFに対するワクチンは世界的にも未開発である。開発の初期には不活化ワクチンやサブユニットワクチンといった古典的な製剤も検討されたが有効性を示した例は知られていない。また、発現ベクターを用いるいわゆるDNAワクチンや異種ウイルスを用いるベクターワクチンも検討が進められているものの明瞭な有効性を示すには至っていない。他方、突然変異株や人為的遺伝子改変株の中には明らかな毒力の低下とワクチンとしての有効性を示すウイルスが存在する証拠が徐々に蓄積されてきており、現在はこのような弱毒化した生ウイルスがワクチン候補として最も有望であると考えられている。最近ベトナムで野外利用が承認された米国(プラムアイランド研究センター)開発のI177L遺伝子欠損株(注;下記)や中国で開発されたMulti Gene Family(MGF)領域欠損株等がその代表的なものである。しかしながらこれらの株を実用化するにあたっては、十分な規模での安全性の評価や有効性の確認が必要であるのみならず、製造工程の厳格な管理や品質の安定性の確認が必須であることは論を俟たない。注:I177L遺伝子欠損株は令和4年6月から野外利用が開始されたが、事故により同年8月以降は使用が中止されている。

4. 最適なウイルスの増殖法・操作法の開発

ASFVは豚のマクロファージや単球に指向性を有し、これらの細胞内で良く増殖する。しかし、これらの細胞を継代、維持することが不可能なため、ASFVの分離や増殖、力価測定には豚から直接採取した初代細胞培養系が用いられる。当研究室では最近ASFVの試験管内での増殖、操作に適した豚マクロファージ起源の細胞株(IPKM)を樹出し、ASFVの取り扱いにおける課題を克服することに成功した。IPKMは野外株、細胞馴化株を問わずASFVをゲノムに顕著な変異や再構成を生じさせることなく効率的に増殖させることができ、また不測の病原体の迷入等を制御できるためワクチン製造用シードとして有用なだけでなく、ゲノム編集によるASFVの遺伝子改変用プラットフォームとして優れた特性を持つため、

多様な改変株の効率的な作出に適している。

5. 最後に

今後はIPKMを活用した遺伝子改変株の作出と当該株を用いたワクチン製造体系の構築が我々の主たる開発目標となる。ワクチンの実用化に向けて障害となり得る封じ込め施設のキャパシティー不足やワクチン株の取り扱いに関する法的な規制に適切かつ公正に対処しつつ、実用化に向けた研究を加速していきたいと考えている。

【講演者略歴】

1987年 東京農工大学大学院農学研究科入学
1989年 東京大学大学院医学系研究科入学
1993年 農林水産省入省(家畜衛生試験場)
2005年 農林水産省農林水産技術会議
2006年 農林水産省消費・安全局
2007-2022年 農研機構動物衛生研究所
2022年- 現職

日本学術会議・公開シンポジウム 「動物のワクチン」

野生動物の豚熱ワクチンをつくる

迫田 義博（教授）
北海道大学大学院獣医学研究院 微生物学教室

1. はじめに

2018年の9月に岐阜県の農場および野生イノシシから豚熱ウイルスが検出され早くも4年が経過する。本問題を終結させる鍵はイノシシ対策であり、捕獲、経口ワクチン散布、これらの活動におけるバイオセキュリティの徹底、市民への協力の周知が重要となる。ヨーロッパでの同様の事例ではウイルスの駆逐に10年近くの時間を費やしており、我が国でも同様もしくはそれ以上の期間対策を継続する必要がある。技術的にクリアしなければならないのは、イノシシ用の経口ワクチンを国内で安く大量に製造することである。

2. 野生イノシシにおける豚熱ウイルスの感染拡大

2018年9月に岐阜県の野生イノシシから豚熱ウイルスが検出された。2022年10月現在、野生イノシシから豚熱ウイルスが検出されたのは31都府県にのぼる。これまで飼養豚において豚熱が発生したのは17県で、うち沖縄県以外は全て野生イノシシでウイルスが検出されている。すなわち、飼養豚における発生は野生イノシシの感染により環境中から養豚場にウイルスが持ち込まれ、発生につながったと考えられている。

3. 野生イノシシに対する豚熱対策

飼養豚での発生を防ぐためには、野生イノシシにおける豚熱の流行を抑えなければならない。各都府県で死亡イノシシの処理、罠による捕獲、経口ワクチンの散布を進めている。現在経口ワクチンは38都府県で散布が進められている。しかし、現在使用できるイノシシ用の経口ワクチンは輸入品であり、価格や生産量の面から国内における対策に十分な量を提供できていない。

4. 野生動物の豚熱ワクチンを作る

現在野生イノシシに用いられている経口ワクチンに含まれる生ワクチンウイルスはC株と呼ばれるアジアや欧州で飼養豚に使用されてきたウイルス株である。培養細胞でよく増殖するので、飼養豚に注射で免疫を賦与するさせるために必要な量を製造でき

るだけでなく、経口ワクチンとして注射よりも高いウイルス力価を準備することもできる。

一方、我が国飼養豚に飼養されている生ワクチンウイルスはGPE⁻株と呼ばれ、1969年に国内開発により商品化されたワクチンである。このGPE⁻ワクチンは効果と安全性に優れているが、経口ワクチンを作るために必要なウイルス量を増やす技術は国内で確立されておらず、現在動物衛生研究所を中心にその研究が進められている。一方韓国では、日本よりも早くイノシシ用の経口ワクチンが開発され、さらに最新鋭の技術を駆使したマーカーワクチン（ワクチンによる抗体と野外ウイルスの感染による抗体を識別可能なワクチン）としての機能を有したものが使用されている。GPE⁻株をベースとした経口ワクチン、そしてさらに将来的には経口マーカーワクチンを実用化できる技術力を我が国が早急に整えなければならない。

5. 最後に

豚熱の問題解決の鍵は、イノシシにおけるウイルス対策である。野生動物であるイノシシ全てをワクチンで免疫することは難しいが、捕獲による生息密度の低減と合わせて対策を継続し、野生動物における豚熱ウイルスの感染を鈍らせなければならない。そして、最終的にはウイルスの根絶を目指すわけであるが、この道のりには10年～20年の歳月を要すると考えられ、長期にわたる関係者の人材育成が必要である。

【講演者略歴】

1994年 北海道大学獣医学部獣医学科卒業
1994年-2001年 農林水産省家畜衛生試験場（現動物衛生研究所）海外病研究部 研究員
2001年-2005年 北海道大学 大学院獣医学研究院 微生物学教室 助手
2005年-2014年 同 准教授
2014年- 現職

2018年- 国際獣疫事務局 鳥インフルエンザリファレンスラボラトリー長