

総説

動衛研における近年の口蹄疫研究～口蹄疫の脅威に備える～

西 達也、深井克彦、川口理恵、森岡一樹

(国立研究開発法人 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)

Nishi, T., Fukai, K., Kawaguchi, R., Morioka, K. (2025). Research works on foot-and-mouth disease in National Institute of Animal Health, Japan.

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 86, 1-7.

キーワード：口蹄疫、病原性解析、野生動物、診断、まん延防止技術

1. はじめに

口蹄疫と病原ウイルスの特性

口蹄疫は、口蹄疫ウイルス (FMDV) によって引き起こされる急性かつ悪性の家畜伝染病であり、牛、豚、緬山羊などの偶蹄類の家畜や野生動物に感染する。発病動物は、口唇や口腔内、鼻鏡、蹄周囲、乳頭周辺の皮膚・粘膜に水疱を形成し、摂食や歩行が困難となることで発育障害や泌乳障害を引き起こし、経済的価値を著しく損なう。水疱内には大量のウイルスが含まれており、これが破裂することで周囲を汚染するほか、唾液、鼻汁、糞便、乳汁などの分泌物・排泄物からもウイルスが排出され、さらにエアロゾルを介した空気伝播によって極めて短時間で広範囲に感染が拡大することがある。

本疾病の病原体である FMDV は、ピコルナウイルス科アフトウイルス属に分類され、全長約8,400塩基のプラス極性一本鎖RNAをゲノムとして有する⁶⁾。ゲノムは5'末端からL、VP1-VP4、2A-2C、3A-3Dといった12の構造・非構造タンパク質をコードしており、特にVP1領域は抗原性及び血清型、遺伝子系統の決定に関与する主要な部位である⁷⁾。FMDV には7つの血清型 (O、A、C、Asia1、SAT1、SAT2、SAT3) が存在し、各血清型間の免疫交差性がない。また、同じ血清型内でも抗原性が異なる系統が複数存在するため、ワクチンや診断法の選定に際しては流行株の正確な特性評価が不可欠である。

過去の国内発生と近年の発生動向

口蹄疫は通常、アフリカ、南アジアや東南アジアなどの流行地において常在化しているが、時として清浄

国にも波及し、甚大な経済的損失をもたらす。1999年から2002年にかけては血清型 O の PanAsia 系統の FMDV が西アジア・東アジアを席卷し、2010年から2011年には血清型 O の Mya-98系統の FMDV が東アジア諸国で猛威を振るった^{5,20)}。我が国でも過去2回、口蹄疫の国内発生を経験しており、2000年には4戸・740頭、2010年には292戸・約29万頭が殺処分された。

近年においても口蹄疫は世界各地で発生しており、清浄地域への拡大リスクは依然として高い。たとえば、南アジアを起点として2008年以降アジア地域全体で猛威を振るっている血清型 O の Ind-2001系統の FMDV により、39年間清浄国と認められてきたインドネシアにおいて2022年に発生が報告され²³⁾、続いて韓国でも2023年5月に同系統の FMDV による4年ぶりの発生が確認された。韓国ではワクチン接種と移動制限等を旨とした対策が講じられており、1カ月以内に流行が抑えられたが、その1年10カ月後に同系統の FMDV が再発生し、東アジア圏における FMDV 侵入リスクが現実のものとなっている。2025年にはアジア圏に限らず、ドイツ、スロバキア、ハンガリーといったヨーロッパの清浄地域においても口蹄疫の発生が確認された¹²⁾。これらの発生の感染経路は未解明であるが、中東で蔓延している PanAsia 系統の FMDV が確認されている。特にドイツでは発生が1戸に抑えられたにも関わらず、畜産品の輸出停止の影響も加わって経済損失が10億ユーロに上るとの推計が Deutscher Raiffeisenverband (ドイツ・農業・食品業界利益団体) から発表されるなど、口蹄疫の清浄国での発生による経済被害が甚大であることが再度認識されることになった。

そのほかにも、地域によっては我が国で経験のない血清型や抗原性が異なる系統の FMDV の報告も相次いでいる²²⁾。たとえば中東地域では、従来のワクチン株とは抗原性の離れた血清型 A の G-VII 系統や、アフ

リカ大陸に土着していた血清型 SAT1及び SAT2の FMDV が複数国で検出されており、常在地域からの感染拡大が進行している。本年5月5日には国際連食糧農業機関（FAO）から「ヨーロッパ及び近東における口蹄疫発生に対し、認識と対策の強化が必要」と警告が発信されるなど、清浄地域への口蹄疫拡大リスクは予断を許さない状況であり、早期発見とバイオセキュリティの徹底が国際的な課題となっている。

本稿の目的

このように、口蹄疫は我が国においても依然として最大級の畜産リスクの一つであり、早期摘発とまん延防止に資する科学的根拠の集積と技術開発が強く求められている。本稿では、農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門（以下、動衛研）において近年進められてきた口蹄疫に関する研究のうち、「国内発生株のゲノム変異動態と病原性分子基盤の解明」、「野生動物及び家畜における病原性解析」、「流行株に対する診断技術の改良」、「発生時のまん延防止技術の開発」について紹介する。

2. 口蹄疫ウイルス国内発生株のゲノム変異動態

と病原性分子基盤の解明

2010年に宮崎県で発生した口蹄疫は、292戸の農場で約29万頭の牛・豚が殺処分され、日本の畜産に甚大な被害をもたらした。本研究では、この発生事例における原因ウイルスの遺伝的変異動態と病原性に関与する分子要因を明らかにし、病原性発現の基盤を解明することを目的とした。

まず、発生地域から分離された104株の FMDV の全ゲノム塩基配列を解析したところ、いずれも一つの系統群に属し、単一株の侵入・拡散による流行であったことが示された¹⁴⁾。ゲノム全体の相同性は99.56～99.98%と高かったが、完全に一致する株は存在せず、一定の自然変異が蓄積していた。牛及び豚由来株間に明確な宿主特異的アミノ酸置換は確認されず、塩基置換率も自然変異の範囲内であったことから、迅速な防疫対応がウイルスの大きな性状変化を抑制したと考えられる。

次に、2000年及び2010年の国内発生株を用いて、牛及び乳飲みマウスによる感染試験を行った^{15,18)}。その結果、2010年分離株は感染伝播性・病原性の両面で2000年分離株を大きく上回っていることが確認された。また、両株では牛や豚の腎臓細胞における増殖性に顕著

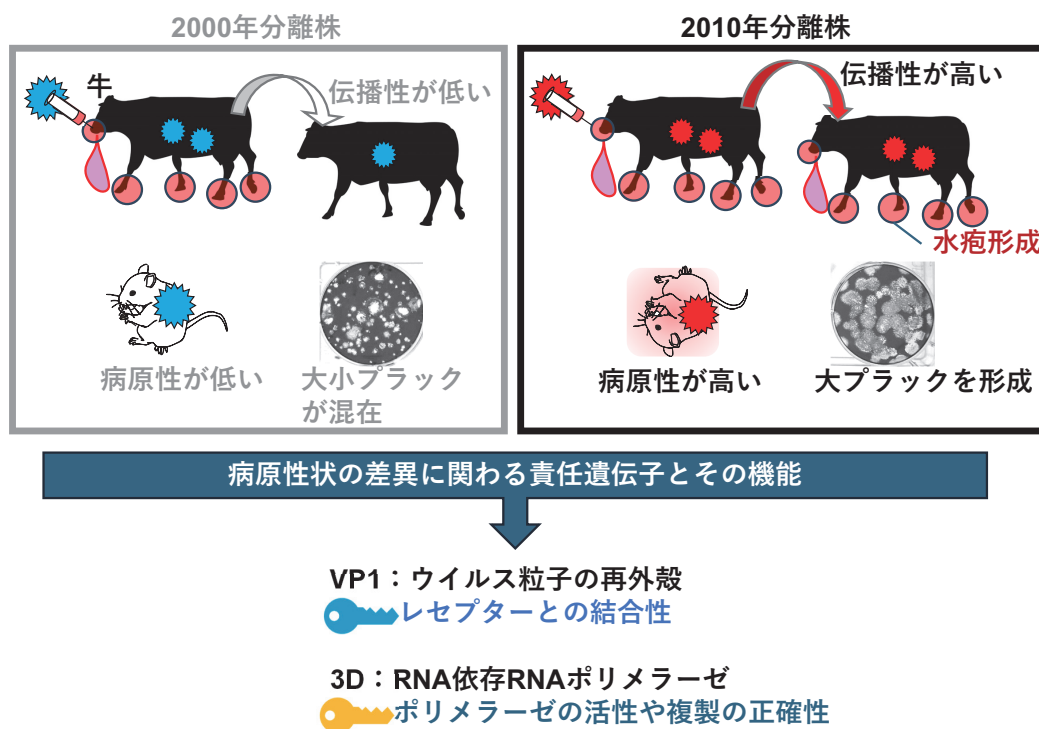


図1 FMDV 国内分離株の性状比較及び責任遺伝子の解明

2010年分離株は感染伝播性・病原性の両面で2000年分離株を大きく上回り、2株の間に細胞におけるプラック形成能に差異がある。これらの差異には、ウイルス粒子の最外殻に位置するVP1、ならびにRNAの複製を担うRNAポリメラーゼ3D遺伝子それぞれが大きく関与することが分かった。

な差は認められないが、同細胞におけるブラック形成能に差異があることが分かった（図1）。両株の全ゲノム比較では、12種類のウイルスタンパク質のうち11種にわたり計106箇所のアミノ酸差異が認められた。2010年分離株の病原性に重要なウイルスタンパク質を明らかにするために、ゲノムの一部を2000年分離株のゲノムと交換した7種のキメラウイルスを作出し、病原性比較を行った。その結果、VP1及びRNAポリメラーゼ3D遺伝子を2000年分離株由来に置換したウイルスでは病原性が大幅に低下した¹⁵⁾。VP1の変異はFMDVの宿主側レセプターであるインテグリン受容体との結合部位に集中しており、感染初期のウイルスの侵入に関与することが示唆された。一方、RNAポリメラーゼ3Dの複製精度の解析から、2010年分離株は変異率が高く、より多様な準種を形成していることが明らかとなった。本研究により明らかになったこれらの責任遺伝子を標的とした抗ウイルス剤や安全で効果的なワクチンの開発が期待される。

3. 野生動物及び家畜における近年流行株の病原性解析

口蹄疫防疫指針において、野生動物の農場侵入防止が明記されているにも関わらず、野生動物におけるFMDVの病原性や伝播性に関する知見は限られていた。特に国内で2018年以降に起きた豚熱の野生イノシシを介した流行を鑑みても、野生イノシシによる口蹄疫まん延リスクを明らかにすることは極めて重要である。動衛研では、FMDVの近年アジア流行株を用い、ニホンイノシシを対象とした感染試験を実施し、病原性と伝播性について検討を行った（図2）³⁾。

アジア流行株のうち血清型O及びAの代表株として、2016年にタイで分離されたO/TAI/315/2016株（Ind-2001系統）及び2013年にモンゴルで分離されたA/MOG/2013株（ASIA/Sea-97系統）を、2～3カ月齢の家畜豚及びニホンイノシシに接種し、翌日から同月齢の豚及びイノシシを同居させた。その後のウイルス接種個体及び同居個体の臨床症状、ウイルス排泄及び抗体応答を観察し、動物種ごとの病原性と水平伝播性について比較した。

結果として、(1)ニホンイノシシは豚と同様にFMDVに感受性を示すこと、(2)感染したイノシシは豚と同程度のウイルス量を排出し、接触動物にウイルスを伝播させる能力も同等であること、(3)一方で、豚と比較すると、イノシシは臨床症状の発現が遅く、また軽度であるため、病変の検出が困難であることが示された。症状については、豚と同様にイノシシにおいても蹄、鼻鏡、舌及び口唇で水疱が確認された（図2）ものの、発症豚で高率に確認される跛行は、発症イノシシでは認められなかった。野外においては実験室内とは異なり、生きたイノシシの四肢や口周りの水疱を確認することが難しいうえに、跛行を示さないため機動力が落ちないことが予想され、地域的な感染拡大に寄与するリスクがあることを示している。

4. 流行株に対する抗原性解析と診断法の改良

口蹄疫のような伝染力の強い疾病は、迅速かつ確実な診断に基づいて早期に防疫措置を講じることが極めて重要である。また、FMDVはRNAウイルスであり、遺伝子変異が頻繁に生じることから、診断法やワクチンの効果に影響を及ぼす新規変異株が出現する可能性

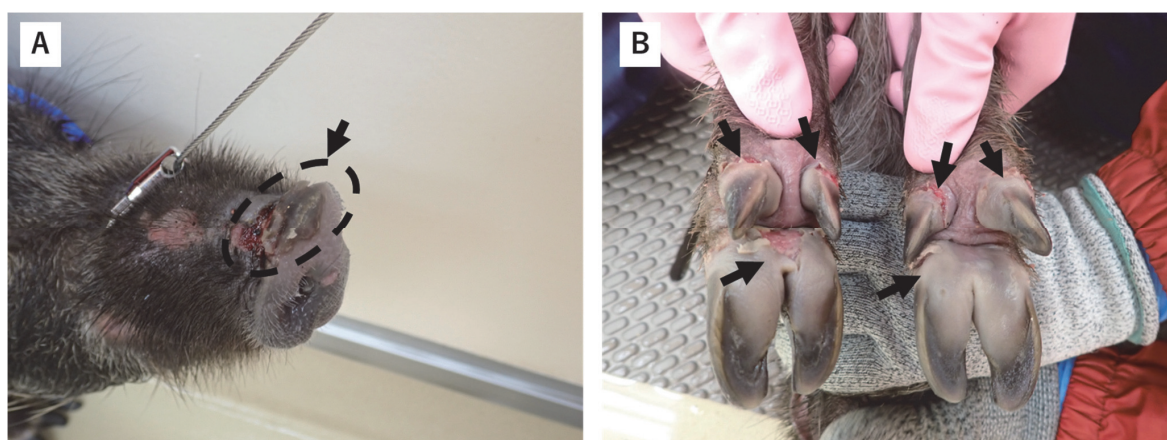


図2 FMDV接種イノシシにおける病変

（A：鼻鏡、ウイルス接種5日目、B：前肢、ウイルス接種5日目；主蹄及び副蹄に家畜豚と同様の水疱形成を認めたものの、跛行は示さなかった。矢印は病変を示す）

がある。野外流行株の遺伝子及び抗原性状については、国際獣疫事務局（WOAH）及びFAOの口蹄疫世界参照研究機関（World Reference Laboratory; WRL）である英国・パーブライト研究所から四半期ごとに報告されている²²⁾。特に近年確認されている血清型O及びAの流行株は、抗原性において従来株と顕著な差異を示しており、ワクチン効果の低下や診断精度への影響が懸念されている²¹⁾。

動衛研では、流行株の早期検出と的確な防疫対応に資する診断技術の維持・向上を図るために、野外流行株の性状の解析をするとともに、現行の診断法の有効性を再検証し、必要に応じて改良を施す研究を実施している。その一環として、WRL・パーブライト研究所に加え、タイ、モンゴル、ミャンマー、パキスタン、ガーナなどの口蹄疫診断・研究機関と協力関係を築き、野外流行株の性状解析を進めてきた^{4,8,12,13,16,19)}。国内での発生対応を通じて蓄積された診断技術と研究ノウハウが、これら国際連携の基盤となっている。

これらの連携を通じた既存診断法の有効性検証に加えて、より高精度な検査法の開発も進めている。代表的な成果としては、FMDVに対する単クローン抗体を用いた抗原診断系の開発がある。これまでに、各血清型のFMDVに特異的な単クローン抗体、及び

FMDV間で相同性の高いアミノ酸領域を認識することにより7血清型に共通して反応する単クローン抗体を得ることに成功した⁹⁾。これらを用いて、全血清型共通及び各血清型個別の検出が可能な抗原検出ELISAを開発した¹⁰⁾。さらに、簡易検出用のイムノクロマトキットも併せて整備し、いずれも従来法より高い感度と特異度を有することが証明された¹¹⁾。とくに、日本ハム株式会社との共同開発によって実用化されたイムノクロマトキットは、全国の都道府県に配備され、口蹄疫発生時の早期摘発に貢献することが期待されている（図3）。さらに本技術は、診断体制やインフラが十分に整っていない周辺諸国においても実用的であり、防疫への有効活用を通じて、我が国への口蹄疫侵入リスクを低減させる上でも大きな意義を持つ。

5. 口蹄疫に対するまん延防止技術の検証

口蹄疫発生時には、移動制限や殺処分などの防疫措置に加え、感染拡大が懸念される場合には緊急ワクチン接種が行われる。だが、FMDVは7つの血清型と多様な抗原性を持ち、備蓄ワクチンとの抗原性不一致による効果低下が懸念される。さらに、ワクチンを接種した後に免疫獲得するまでには少なくとも2週間を要し、その間の感染拡大リスクや接種頭数の多さ、接

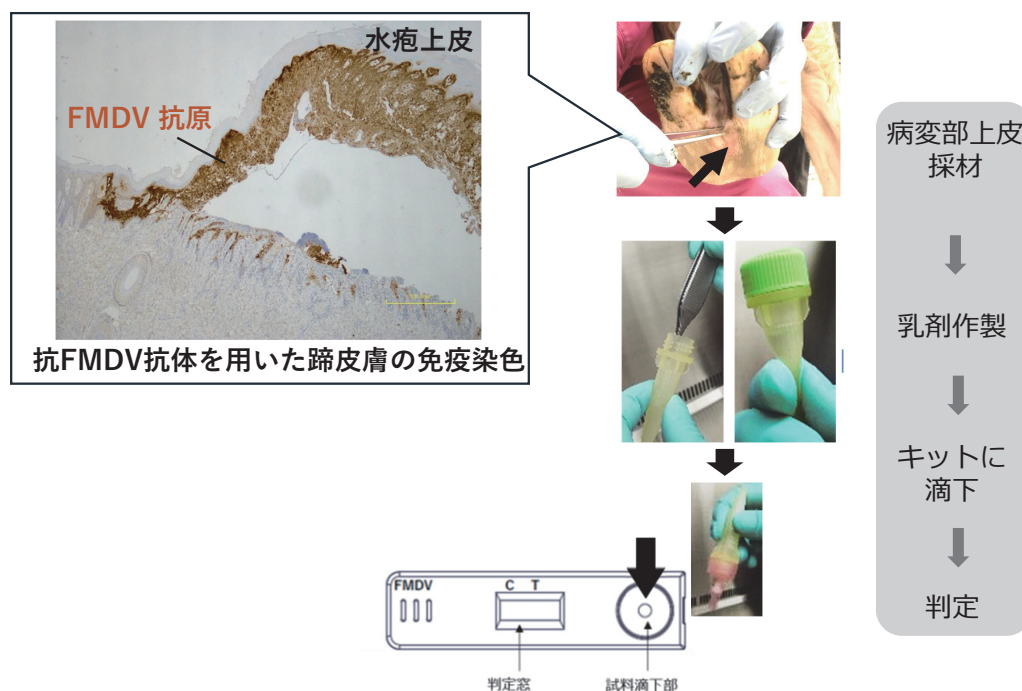


図3 口蹄疫ウイルス抗原検出用のイムノクロマトキット

病変部の上皮を採取してキット付属のチューブ及びバッファーで上皮乳剤を作製してキットに滴下する。判定窓に出現するテストラインを確認して判定を行う。口蹄疫の水疱上皮にはウイルス抗原が多量に含まれているため効率的にウイルスの検出が可能である。

種後も感染・ウイルス排泄が起こる可能性などから、我が国ではワクチン接種動物も殺処分対象となり、畜産現場への被害は甚大である。

このような状況において、投与して迅速に効果を発揮し、血清型に依存しない抗ウイルス薬の導入が有望視されている。動衛研ではこれまでに、ピラジンカルボキサミド誘導体 T-1105は、FMDV の全血清型に対して増殖阻害効果を示し、RNA 複製の初期段階を強力に抑制することを明らかにした¹⁷⁾。豚を用いた試験により、本薬剤を経口投与することでFMDV 感染による水疱形成やウイルス排泄を強く抑える効果が得られることが分かった(図4)。また、本薬剤は投与豚において投与後1時間以内に血液中ならびにFMDV の感染部位である咽頭及びその周辺のリンパ器官に行き渡ることが分かった。さらに、FMDV を実験的に接種してから6時間後に薬剤を投与した場合でも同様の感染防御効果が得られることが証明され、緊急ワクチン接種をはるかに上回る即効性が示された。今回の試験においては投与豚に副作用は認められず、また、FMDV 感受性細胞に本薬剤を添加した条件下でウイルスを連続継代した試験においても耐性ウイルスの出

現可能性は極めて低いことが示唆された。本薬剤は飼料に混合して投与可能であるため、農場単位での一斉投与にも適している。口蹄疫感染豚は牛の約1,000倍量のウイルスを排出するため、2010年の国内での発生のように、豚で口蹄疫が発生した場合には大規模な流行となる。そのため、口蹄疫発生時の防疫においては豚への感染を防ぐことが、大規模な流行を阻止するうえで重要なポイントの一つとなる。本稿で紹介したような即効性のある抗ウイルス薬を投与することにより、感染初期の豚におけるウイルスの増殖を阻止できれば、結果的に豚のみならずFMDV に感受性の高い牛への感染も阻止することにつながる。このことは、口蹄疫の移動制限地域の縮小並びに、殺処分される家畜頭数の低減につながり、ひいては経済的な損失も著しく抑えることが期待できる。

一方で、現時点では安全性の観点から本薬剤を投与した動物を流通させることは出来ず、全て殺処分となることに加え、その製造コストも課題となっている。したがって、本薬剤の口蹄疫発生時の使用方法については、今後も議論が必要である。

また、前述の安全性と製造コストの課題を克服する

薬剤T-1105投与方法



図4 豚を用いた薬剤 T-1105の口蹄疫ウイルス感染に対する抗ウイルス効果の評価試験

本薬剤は飼料に混合して安全に豚に投与することができる。薬剤非投与群では口蹄疫に典型的な水疱形成が認められ、唾液及び鼻汁中へのウイルス排泄が確認された。一方で、本薬剤投与群では臨床症状及びウイルス排泄は一切確認されなかった。

ため、動衛研では新たな抗ウイルス薬の開発にも取り組んでいる。具体的には、抗ウイルス物質を産生する微生物を応用して、生産効率が高く、かつ家畜への投与が容易な伝染病予防薬の開発を目指している。約2万種のサンプルからFMDVに対し抗ウイルス活性を示す物質の探索を行ったところ、これまでに天然物由来の12種類の化合物で強力な抗ウイルス活性を確認し、そのうちのいくつかは前述のT-1105と同等またはそれ以上の活性を示した。今後は、これらの化合物の実用化に向けた研究開発を推進し、FMDVのまん延防止に資する新たな選択肢の創出を目指す。

6. おわりに

これまで動衛研が取り組んできた口蹄疫に関する一連の研究により、野生動物による感染拡大リスクの評価、変異株を含む近年流行株に対する診断対応力の強化、さらにはまん延防止に資する抗ウイルス薬の開発など、多岐にわたる知見が蓄積されてきた。前述のようにFMDVの流行地では、従来型とは異なる血清型や抗原性を持つ株の出現が相次いでおり、今後もグローバルな情報連携を通じて常に最新の流行状況を把握し続けることが求められる。また、迅速な抗原性評価を可能とするプラットフォームの整備も、今後の重要な研究課題の一つである。これらの研究及び技術開発は、単に口蹄疫に対する備えにとどまらず、アフリカ豚熱や新興ウイルス感染症の防疫体制構築にも波及効果をもたらす可能性を秘めている。動物感染症研究の最前線に立つ動衛研としては、今後も基礎研究と応用技術開発を両輪として推進し、我が国の畜産業を守る科学的支柱としての役割を果たし続けることが期待されている。

謝辞

本稿は、農林水産省の「食品の安全性と動物衛生の向上のためのプロジェクト（海外からの侵入が危惧される重要家畜疾病の侵入・まん延防止技術の開発）」「安全な農畜水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業（家畜の伝染病の国内侵入と野生動物由来リスクの管理技術の開発）」により実施された研究を紹介するものである。

利益相反状態の有無

すべての著者は開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Foot-and-mouth disease confirmed in Hungary (2025) *Vet Rec*, 196: 211. doi:10.1002/vetr.5335
- 2) Foot-and-mouth disease detected in Germany (2025) *Vet Rec*, 196: 59. doi:10.1002/vetr.5136
- 3) Fukai K, et al. (2022) Risk of transmission of foot-and-mouth disease by wild animals: infection dynamics in Japanese wild boar following direct inoculation or contact exposure. *Vet Res*, 53: 86. doi: 10.1186/s13567-022-01106-0
- 4) Gene for polyprotein, complete cds. GenBank: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/LC456875.1>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/LC456870.1> (2025年6月16日閲覧)
- 5) Knowles NJ, et al. (2003) Molecular epidemiology of foot-and-mouth disease virus. *Virus Res*, 91: 65-80.
- 6) Knowles NJ, et al. (2012) Picornaviridae. In: King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ (eds.), *Virus Taxonomy*, 9th ed., p855-880, Elsevier, Amsterdam.
- 7) Mason PW, et al. (2003) Molecular basis of pathogenesis of FMDV. *Virus Res*, 91: 9-32.
- 8) Maung WY, et al. (2019) Genome sequences of foot-and-mouth disease viruses of serotype O lineages Mya-98 and Ind-2001d isolated from cattle and buffalo in Myanmar. *Microbiol Resour Anounc*, 8: e01737-18. doi: 10.1128/MRA.01737-18
- 9) Morioka K, et al. (2009) Foot-and-mouth disease virus antigen detection enzyme-linked immunosorbent assay using multisero-type-reactive monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol*, 47: 3663-3668. doi: 10.1128/JCM.00695-09
- 10) Morioka K, et al. (2014) Evaluation of monoclonal antibody-based sandwich direct ELISA (MSD-ELISA) for antigen detection of foot-and-mouth disease virus using clinical samples. *PLoS One*, 9: e94143. doi: 10.1371/journal.pone.0094143
- 11) Morioka K, et al. (2015) Development and evaluation of a rapid antigen detection and serotyping lateral flow antigen detection system for foot-and-mouth disease virus. *PLoS One*, 10: e0134931. doi: 10.1371/journal.pone.0134931
- 12) Naqvi SS, et al. (2022) Evolutionary dynamics of

- foot-and-mouth disease virus serotype A and its endemic sub-lineage A/ASIA/Iran-05/SIS-13 in Pakistan. *Viruses*, 14: 1634. doi: 10.3390/v14081634
- 13) Nishi T, et al. (2017) Genome sequence of foot-and-mouth disease virus of serotype O lineage Ind-2001d isolated from cattle in Mongolia in 2015. *Genome Announc*, 5: e01244-17. doi: 10.1128/genome.A.01244-17
- 14) Nishi T, et al. (2017) Genome variability of foot-and-mouth disease virus during the short period of the 2010 epidemic in Japan. *Vet Microbiol*, 199: 62-67. doi: 10.1016/j.vetmic.2016.12.025
- 15) Nishi T, et al. (2019) Genetic determinants of virulence between two foot-and-mouth disease virus isolates which caused outbreaks of differing severity. *mSphere*, 4: e00294-19. doi: 10.1128/mSphere.00294-19
- 16) Nishi T, et al. (2021) Quantitative analysis of infection dynamics of foot-and-mouth disease virus strain O/CATHAY in pigs and cattle. *PLoS One*, 16: e0245781. doi:10.1371/journal.pone.0245781
- 17) Nishi T, et al. (2022) Administration of the antiviral agent T-1105 fully protects pigs from foot-and-mouth disease infection. *Antiviral Res*, 208: 105425. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105425
- 18) Onozato H, et al. (2014) Experimental infection of cattle and goats with a foot-and-mouth disease virus isolate from the 2010 epidemic in Japan. *Arch Virol*, 159: 2901-2908. doi: 10.1007/s00705-014-2135-y
- 19) Seeyo KB, et al. (2020) Evolution of antigenic and genetic characteristics of foot-and-mouth disease virus serotype A circulating in Thailand, 2007-2019. *Virus Res*, 290: 198166. doi:10.1016/j.virusres.2020.198166
- 20) Valdazo-González B, et al. (2013) Multiple introductions of serotype O foot-and-mouth disease viruses into East Asia in 2010-2011. *Vet Res*, 44: 76.
- 21) Waters R, et al. (2018) Efficacy of a high-potency multivalent foot-and-mouth disease virus vaccine in cattle against heterologous challenge with a field virus from the emerging A/ASIA/G-VII lineage. *Vaccine*, 36(14): 1901-1907. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.016
- 22) World Reference Laboratory for Foot-and-Mouth Disease (WRLFMD) Quarterly Reports. <https://www.wrlfmd.org/reference-laboratory-reports> (2025年6月16日閲覧)
- 23) Zainuddin et al. (2023) Genome sequence of a foot-and-mouth disease virus detected in Indonesia in 2022. *Microbiol Resour Announc*, 12: e0108122. doi: 10.1128/mra.01081-22