総　説

豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）の最新情報

高　木　道　浩（国立研究開発法人　農研機構動物衛生研究部門　ウイルス・疫学研究領域）

Takagi, M. (2016). The latest information of porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS).
Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 69, 7-12.

キーワード：豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）、ウイルス、HP-PRRS、病原性

はじめに

豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）は、PRRS ウイルス（PRRSV）感染によって引き起こされる母豚の流死産などの繁殖障害と育成肥育豚の呼吸器病を主な症状とする疾病であり、世界の養豚産業において大きな経済損害をもたらしている。PRRSV は欧州型と北米型の二つの遺伝子型に分類され、両遺伝子型内において遺伝的多様性が報告されている。国内においても PRRSV が初めて分離されてから20年以上が経ち、国内で流行しているウイルスにおいても遺伝的多様性が認められている。PRRSV は遺伝子変異の頻度が高いことが知られているが、未だにこの変異機構については明らかとなっていない。この遺伝的多様性は、農場内で PRRSV を常在化しやすくなる一因となっている。さらに、PRRSV の病態や宿主の免疫応答など未だに不明な点が多く残されており、これらのことも PRRS 対策を困難とさせている。本稿では、国内での PRRSV の遺伝的多様性、最近、異常産などを主徴とした事例あるいは事故率の高い事例から分離した PRRSV の解析、また、アジアにおける高病原性 PRRS（Highly Pathogenic PRRS: HP-PRRS）の状況を概説する。

国内の PRRS ウイルス流行状況

PRRSV は遺伝子変異の頻度が高いウイルスであり、特に ORF5 遺伝子はウイルス粒子の構造上もっとも変異する部位とされ、この遺伝子の塩基配列を基に野外分離株間の比較が世界中で実施されている。1993年に国内で PRRSV が初めて分離されて以降、2008年までは北米型の PRRSV のみが国内に浸潤していた。しかし、2008年の検体から国内で初めての欧州型 Jpn EU4－37株が分離、SPF 豚（４週齢）を用いた感染実験で

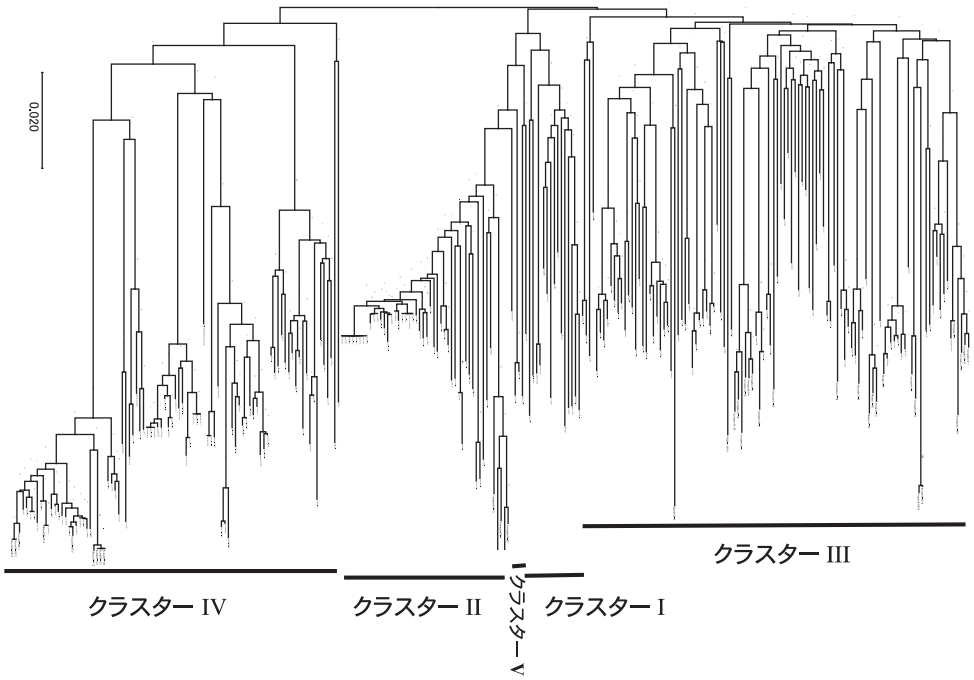

図１　日本で1993年から2015年に分離された PRRSV の ORF5 遺伝子に基づく分子系統樹解析

は顕著な臨床症状は確認されなかった[4]。既にPRRSVが浸潤している農場では、宿主の免疫状態、混合（二次）感染、飼養環境や飼育管理、衛生状態などの要因により、程度は様々ではあるが臨床症状が現れる。特に、混合（二次）感染が重症化する大きな要因であるが、これらの要因が無いことから欧州型Jpn EU4－37株の感染実験において顕著な臨床症状が見られなかったものと考えられる。国内の欧州型分離株Jpn EU4－37株のORF5遺伝子を用いて分子系統樹を作成すると米国で報告されている欧州型PRRSVのORF5遺伝子と近縁であることが明らかとなった。その後、農研機構動物衛生研究部門において病性鑑定を実施した中では、分離株以外に１例の欧州型を検出しているが、国内では限定的であり、浸潤していないものと考えられる。また、国内における北米型PRRSVのORF5遺伝子の配列データを用いて分子系統樹を作成すると５つの遺伝学的グループ（クラスターⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ）に区別され[3,7,8]、遺伝学的に多様な株が存在している（図１）。

１．クラスターⅠ

このクラスターに分類されるウイルスは西日本で分離されていたが、2007年以降は九州のみで分離されている。このクラスターは北米で流行しているPRRSVおよび中国や東南アジアで流行した高病原性PRRSVが属している[6]。

２．クラスターⅡ

我が国で使用されている弱毒生ワクチン株が属している。2000年以降、ワクチン接種をしていない農場においてクラスターⅡに属するウイルスが多く確認されている。また、近年のクラスターⅡ内における分離株のORF5遺伝子はワクチン株のそれと高い相同性を示しており、他の遺伝子を解析して比較する必要がある。

３．クラスターⅢ

我が国の分離株では特に多くが属し、本州で多く確認される。このクラスターに属するウイルスのORF5遺伝子は分子系統樹上で近い関係にあるものは少ない。特に2007年以降の分離株はクラスター内でも多型になってきていることが明らかとなっており、今後、クラスター内でのグループ分けをする必要がある。また、このクラスターは世界中で日本特有の遺伝学的グループであることが報告されている[6]。

４．クラスターⅣ

2008年に国内で初めて、このクラスターに属する分

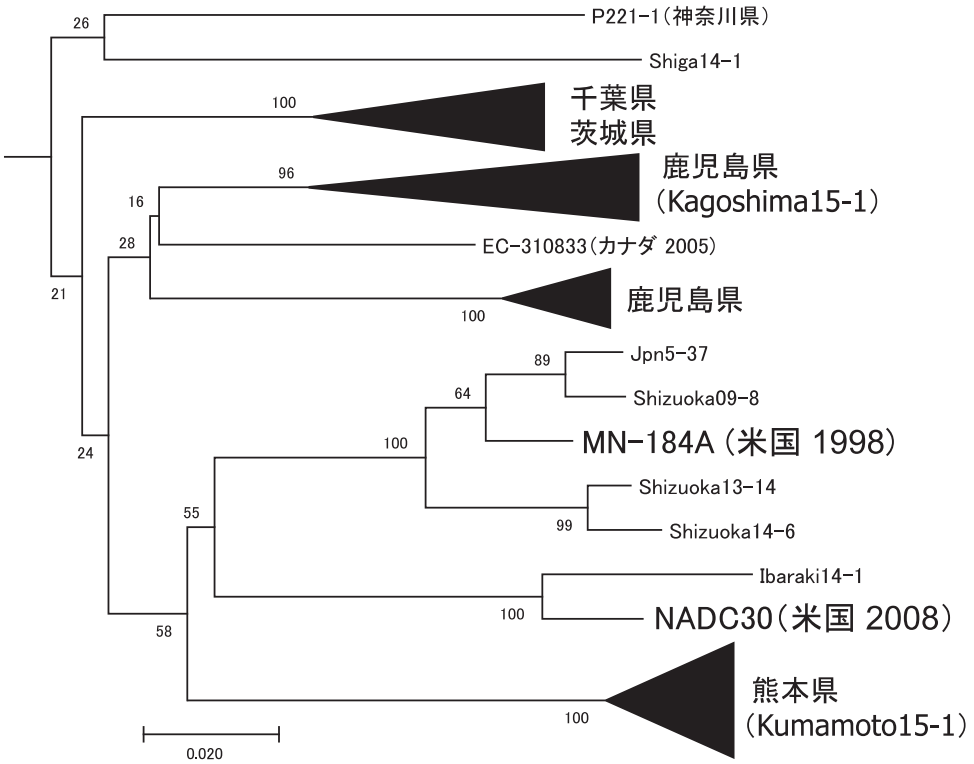

図２　クラスターⅣに属するPRRSVのORF5遺伝子に基づく分子系統樹解析

離株が確認された[2]。このクラスターは北米やタイで広く分布しているウイルスから成っており、国内の分離株は米国において強毒株と報告されているMN184株と近縁であった。この分離株は、2006年に米国で分離された株と高い相同性を示していたことから、新たに国内へ侵入したものと推察された。2015年２～３月には熊本県（Kumamoto15－1株）と鹿児島県（Kagashima15－1株）で発生した流産および茨城県において2014年度診断予防技術向上対策事業によって採材された検体（Ibaraki14－1株）がこのクラスターに属していた。Kumamoto15－1株およびKagoshima15－1株はそれぞれ近縁な既知の株は認められなかった。また、Ibaraki14－1株は2008年に北米で分離されたNADC30[1]および近年、中国にて強毒株として報告されたNADC30様株[10]に近縁であった（図２）。また、これらの新しい株を加えたことにより、クラスターⅢに分類していた株、P221－1（神奈川県）、Shiga14－1および千葉県と茨城県の株が本クラスターに属することが明らかとなった（図２）。

５．クラスターⅤ

本クラスターは北米で報告されている株が属しているが[6]、近年では韓国やタイで報告されているものの広く流行してはいない[5]。一方、国内では2000年および2009年にそれぞれ分離された株が属しているのみであり、今後も注視していく必要がある。

以上のように、国内のPRRSVは多様化してきている上、クラスターⅣでは新たに国外から侵入したことが推測される株が確認された。クラスターⅣに属する株が本州および九州で確認されたことから、さらに詳細な状況を把握し、今後のPRRSのコントロールに役立たせていく必要がある。

クラスターⅣに属するPRRSV分離株の病原性

PRRSVは主に扁桃あるいは肺のマクロファージに感染し、付属リンパ組織に拡がる。その後急性のウイルス血症となり、ウイルスが全身に拡散する。ウイルス血症は、ウイルス株にもよるが通常３～４週間と長期間持続する。感染豚は、発熱、食欲不振などが見られ、母豚では流死産を主徴とする繁殖障害、離乳豚・肥育豚では呼吸障害を引きおこす。一般的に病変として間質性肺炎やリンパ節の腫脹が見られる。希にあらゆる妊娠日齢での異常産や母豚の死亡など急性（非典型）PRRSが見られる。

Kumamoto15－1株およびKagoshima15－1株は、肺胞マクロファージあるいは株化細胞で分離できなかったことから、PRRSVおよび豚サーコウイルス２型に感染歴のないコンベンショナルな豚（４週齢）に検体材料を経鼻あるいは静脈内接種して接種後10日目に解剖に供した。感染が成立した個体の肺乳剤を接種材料として肺胞マクロファージでウイルスを分離し、分離株を接種材料として感染実験に用いた。Kumamoto15－1株については、感染が成立した豚において臨床症状が確認されなかったことから、病原性は弱いと推察された。

Kagoshima15－1株についてはSPF豚（４週齢）および妊娠豚（妊娠90日目）、Ibaraki14－1株についてはPRRSVおよび豚サーコウイルス２型に感染歴のないコンベンショナルな豚（４週齢）の鼻腔内にウイルス（1×10^5 $TCID_{50}$/頭）を接種、経時的に臨床症状の観察、血清中ウイルスRNA量の検査を実施した。

１．Kagoshima15－1株の離乳豚に対する病原性

接種豚は、ウイルス接種後５から17日目まで発熱（40℃以上）が認められ、その間に沈うつ、食欲不振、嘔吐、耳介のチアノーゼなどの臨床症状が観察された（図３）。接種後10日目には実験に供した８頭のうち１頭が死亡した。血清中ウイルスRNAが検出された接種後日数は個体によって異なっていたことから、感染豚から感染しなかった豚に水平感染したため感染時期に違いがあるものと考えられた（図４）。個々の血清中ウイルスRNAは最大で概算値10^5～10^6 $TCID_{50}$/mlを示した。また、接種後21日目（解剖に供した日）まで概算値で10^4～10^5 $TCID_{50}$/mlであり、他クラスターに属する国内分離株のそれと比べて高い傾向を示した。動物衛生研究部門では、接種材料であるPRRSVの力価測定には肺胞マクロファージを用いている。

図３　Kagoshima15－1株を接種した離乳豚の臨床症状（接種後21日目）

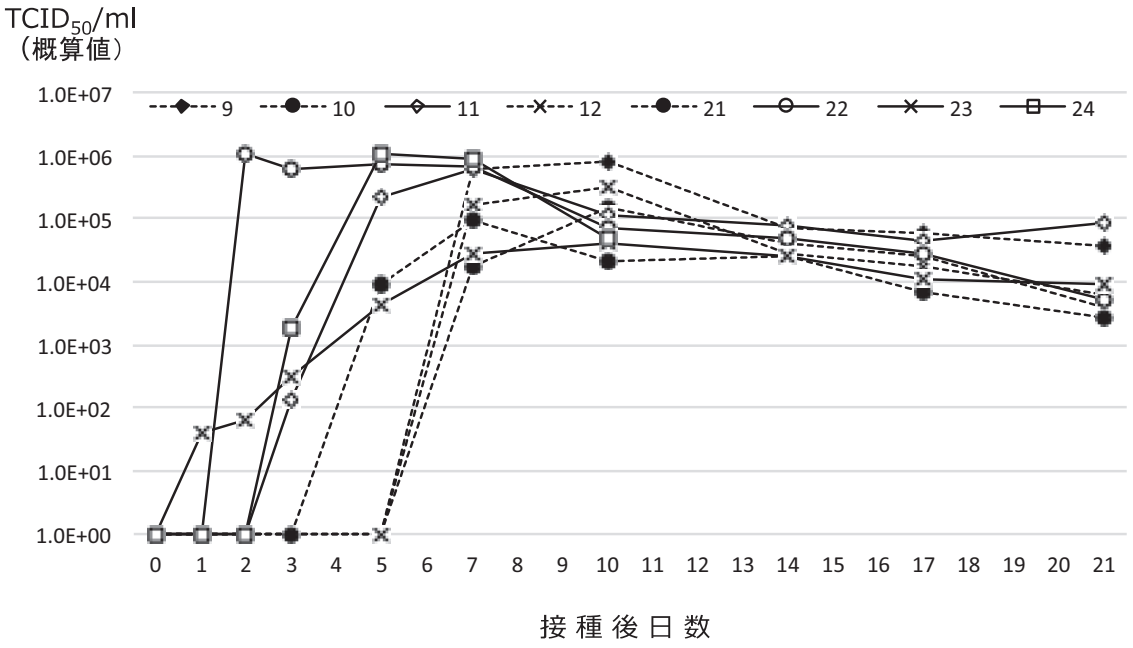

図４　Kagoshima15－1株接種豚の血清中ウイルス RNA 量の比較
№24は接種後10日目に死亡。

Kagoshima15－1株のウイルス力価は他の分離株と比較してとても高かったことから接種材料はこれを希釈して用いたが、希釈した接種材料中にウイルスが少なかったために、感染しない豚が出たものと考えられる。また、Kagoshima15－1株は肺胞マクロファージへのウイルス感染および増殖が少量でも可能であることが推測され、他の分離株と比べてウイルスの増殖性が高いことからウイルスの病原性が強いことが推察された。

２．Kagoshima15－1株の妊娠豚に対する病原性

妊娠豚は、ウイルス接種後２、３日目から発熱（40.0～41℃）が見られたが、その後、正常分娩であった１頭は平熱（38℃前後）、接種後18日目に流産した１頭は６日目に再度、発熱（およそ41℃）が観察された。ウイルス接種後３日目より軽度の沈うつ、食欲の低下などの臨床症状が見られた。血清中ウイルス RNA はウイルス接種後７日目に換算値でおよそ10^5 $TCID_{50}$/ml の最大値を示し、その後は減少した。

３．Ibaraki14－1株の離乳豚に対する病原性

接種豚は、ウイルス接種後２、３、８、９および11日目に発熱（40.0～40.5℃）が見られたが、その他臨床症状は観察されなかった。ウイルス接種後から血清中ウイルス RNA は確認され、接種後５から14日目では換算値でおよそ10^4 $TCID_{50}$/ml であった。他のクラスターに属する分離株の感染実験と比較して、血液中のウイルス量が少ないにも関わらず、発熱が観察されたことから病原性はやや強いことが推測される。

各クラスターの分離株を接種した豚では、感染初期に一過性の発熱が認められたものの、その他は顕著な臨床症状は見られなかった。また、血清中のウイルス RNA 量においては、接種後５日目以降に換算値でおよそ10^4～10^5 $TCID_{50}$/ml で推移していた。これらと比較して Kagosima15－1株は、沈うつ、発熱、流産などの臨床症状が観察され、血清中のウイルス RNA 量が多かった。これらのことから、Kagosima15－1株の病原性は国内の各クラスターに属する分離株の中では強いことが示唆される。これまでの様々な国内分離株および高病原性 PRRSV による感染実験結果より、その病原性は高病原性 PRRSV ＞ Kagoshima15－1株＞クラスターⅣに属する株＞他のクラスターに属する株、と推測される。

国内の多くの農場では既に PRRSV が浸潤しており、宿主の免疫状態、混合（二次）感染、飼養環境などの要因により臨床症状が現れている。特に、混合（二次）感染は重症化する大きな要因であることから Kumamoto15－1株や Ibaraki14－1株の感染実験においては、上記の要因がないために顕著な臨床症状が見られなかったものと考えられる。

アジアにおける HP-PRRS の状況

2006年、中国において高熱、青耳、呼吸障害などの

臨床症状を特徴とし、高致死率を示すHP-PRRSが発生し、原因ウイルスは北米型に分類され、非構造タンパク質であるNSP2に30個のアミノ酸の欠損が認められることが特徴である。しかし、この欠損が病原性に関与しているかは未だに明らかとなっていないが、HP-PRRSVを感染させた豚では典型的なPRRSV感染豚と比較して、末梢性免疫組織である扁桃、リンパ節など、および、肺においてアポトーシス（プログラム細胞死）が多く観察されることによる強い免疫抑制を引き起こしていることやウイルスの増殖が高いことが明らかとなっており、このことが病原性に関与していることが推察されている[2,9]。

中国での発生以降、ロシアのイルクーツクやベトナム、タイ、ラオスなどの東南アジアの国々でもその発生が報告された（図５）。2015年にはカンボジアで再び発生が報告され、このウイルス株は東南アジアの国々で使われているTaqManプローブを用いたリアルタイムPCRによる診断法では検出が困難であることが指摘されている。これは、ウイルスにおいて用いられているプライマー認識部位に変異が入ったことが原因であると指摘されており、国内での診断法についての検証および開発、東南アジアにおいてウイルスの疫学調査を実施し、常に新しい情報を得る必要がある。また、中国やモンゴル、東南アジアにおいてはHP-PRRSの発生と共に豚コレラの発生も継続していることから、今後もこれらウイルスの侵入防止に努める必要がある。

おわりに

国内において、欧州型PRRSVは国内で広がっていないが、今後も引き続き疫学調査を行う必要がある。一方、北米型PRRSVの遺伝的多様性は年々進んでいる。さらに、国外より侵入したと推測されるクラスターⅣに属するウイルス株が分離されており、他のクラスターに属するウイルス株と比べて病原性が強い傾向にあり、現場では混合感染などの要因によって重篤な症状を呈していると推測されることからこれらの要因を排除することによって臨床症状をある程度軽減することができると考えられる。

HP-PRRSや豚コレラは、毎年のように東・東南アジアで流行しており、国内への侵入に対して警戒をする必要がある。また、HP-PRRSVについては変異がさらに進んでいることが推測できることから新たに流行株を導入し、診断法についての検証や開発をする必要がある。

PRRSは未だに不明な点が多く、今後も国内のPRRS流行状況、PRRSV国内分離株の病原性、HP-PRRSの状況などの研究を続け、情報を提供していきたい。

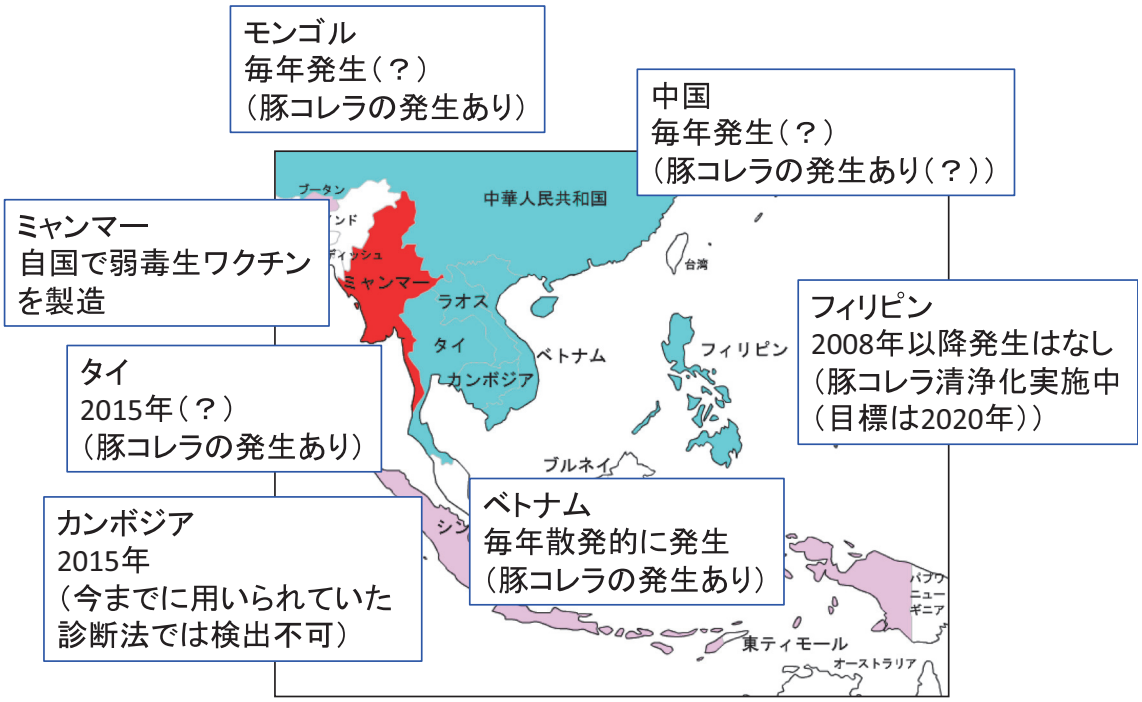

図５　東・東南アジアにおけるHP-PRRSの発生状況

謝辞

本稿に記載された研究内容は、平成27年度農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業、農林水産省委託プロジェクト「ゲノム情報を活用した家畜の革新的な育種・繁殖・疾病予防技術の開発」および「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」の助成を受けたものである。また、これらの研究は農研機構動物衛生研究部門、恒光裕博士、川嶌健司博士、芝原友幸博士、生澤充隆博士、服部奈千子氏、下出圭吾先生（島根県家畜病性鑑定室）、羽入さち子先生（新潟県中央家畜保健衛生所）、Dr. Argamjav Bayanzul (Mongolia)、Dr. Sukhbaatar Boldbaatar (Mongolia) Suryo Purnomo Edi (Indonesia)、Dr. Dela Pena Rainelda (Philippines)、Dr. Morn Sophany (Cambodia)、Dr. Ken Inui (FAO) と共に行われました。心より感謝いたします。また、材料等を提供いただいている全国の家畜保健衛生所に感謝いたします。

引用文献

1）Brockmeier SL, et al. (2012) Genomic sequence and virulence comparison of four type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus strains. Virus Res, 169: 212-221.

2）Guo B, et al. (2013) Experimental infection of United States swine with a Chinese highly pathogenic strain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Virology, 35: 372-384.

3）Iseki H, et al. (2011) Genetic analysis of ORF5 in porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Japan. Microbiol Immunol, 55: 211-216.

4）Iseki H, et al. (2015) Pathogenecity of emerging Japanese type 1 porcine reproductive and respiratory syndrome virus in experimentally infected pigs. J Vet Med Sci, 77: 1663-1666.

5）Jantafong T, et al. (2015) Genetic diversity of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Thailand Southeast Asia from 2008 to 2013. Vet Microbiol, 176: 229-238.

6）Shi M, et al. (2010) Phylogeny-based evolutionary, demographical, and geographical dissection of North American type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome viruses. J Virol, 84: 8700-8711.

7）高木道浩（2013）豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）の現状と最新の学術的知見．豚病会報, 63：1－5.

8）Yoshii M, et al. (2005) Genetic variation and geographic distribution of porcine reproductive and respiratory syndrome virus in Japan. Arch Virol, 150: 13-2324.

9）Wang G, et al. (2014) Comparative analysis of apoptotic changes in peripheral immune organs and lungs following experimental infection of piglets with highly pathogenic and classical porcine reproductive and respiratory syndrome virus. Virol J, 11: 2-5.

10）Zhou L, et al. (2015) NADC30-like strain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus, China. Emerg Infect Dis, 21: 2256-2257.