

は、PennyらおよびWrightらが述べた「腐蹄病の初期病変と考えられる傷害」に似た蹄の変化¹⁾と思われた。いっぽう、DuthieとLancaster¹⁾は多発生関節炎による豚の脚弱症は骨端分離をとくにとりあげて、蹄の変化には言及していない。この点、今回の症例の検索で、蹄と関節炎に波及する像が認められたことは興味深い。

腐蹄病の起因菌は明らかにされていないが、今回の症例の細菌学的検査でも特定の起因菌は推定されなかった。

全身感染に継発した関節炎と外傷による原発性局所感染による関節炎とは区別し、前者を内因性発生、後者を外因性発生と考えたい。

この点、中島らは肉豚の関節炎あるいは成豚へコ菌の静脈内接種を行なった実験的関節炎でも化膿性骨髓炎および関節炎を見出し、幼豚期の感染巣から血行性伝搬し、骨髓炎から関節炎へと広がると考察して、前者の病理発生を論じた。(成果シリーズ,144)⁵⁾。今回の症例は後者にあたり、1) 幼豚の関節炎は蹄の損傷に化膿菌増殖が加わって、化膿性炎を生じ、その後、2) 関節および骨を囲む粗性結合組織において上行性に炎症が広がる過程で生じた諸関節の化膿性壊死性炎に始まり、3) 滑液囊炎から骨髓炎に至るものと考えられた。その伝搬は関節囊周囲、長管骨周囲の粗性結合組織における滲出性炎の様相からリンパ行性であることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) Duthie, I.F.&Lancaster, M.C.: Polyarthrititis and epiphysis of pigs in England. Vet.Rec. 76, 263—273 (1964).
- 2) Penny, R.H.C., Osborne, A.D.&Wright, A.I.: The causes and incidences of lameness in store and adult pigs. Vet.Rec. 47, 1225—1240 (1963).
- 3) Penny, R.H.C., Osborne, A.D.&Wright, A.I.: Foot-rot in pigs: Observations on the clinical disease. Vet.Rec. 77, 1101—1108 (1965).
- 4) Wright, A.I. et al: Foot-rot in pigs: Experimental production of the disease. Vet. Rec. 90, 93—99 (1972).

5) 農林水産技術会議事務局成果シリーズ144: 豚のコリネバクテリウム病の防除に関する研究. 第1章 2. 病理組織学的診断法の検討. 18—31 (1982).

豚伝染性胃腸炎の免疫とワクチン

農林水産省家畜衛生試験場研究第二部ウイルス第2研究室

清水 実 嗣

豚伝染性胃腸炎 (TGE) は、コロナウイルス科に属するウイルスの感染による急性疾患で、その伝染力は極めて強い。本病は年齢に関係なくすべての豚に感染し、激しい下痢と嘔吐に特徴づけられる胃腸炎をひき起すが、幼齢豚ほど重篤な症状を示し、致死率も高い。特に10日齢以下の子豚の致死率は100%に近く、養豚業に甚大な被害を与えている。

以上の理由で、本病の免疫および予防法の研究は、主として哺乳豚の感染を防御する立場から母子免疫を中心に行われてきたが、本病が小腸上皮細胞を主な標的とする定型的局所感染症であることから、その免疫機構は複雑であり、ワクチンの開発を困難にしていた。

しかし、近年、日本を含め多くの国々の研究者の努力により、TGEの免疫機構も明らかにされつつある。その中で特徴的なことは、TGEの能動免疫と受動免疫が相関すること、すなわち、能動免疫を獲得した個体において受動免疫も成立するという事実である。

今回は、TGEの免疫機構について現在まで明らかにされた点を要約し、ワクチンの開発の現状を併せて紹介した。

1. TGEの能動免疫

1) 能動免疫の成立

TGEウイルスに感染し、発病耐過した豚が再感染に抵抗する事実は、経験的に知られていた。このことは、実験的にも証明されている。強毒ウイルスを経口接種した豚では、接種後約7日目より血清中和抗体が出現し、1か月後に最高値64～256倍を示し、以後漸減する。このような豚では強固な免疫が成立しており、強毒ウイルスで再攻撃しても発病することなく感染に耐過する。この免疫は長期間持続し、実験的に

は2年後にも感染防御能を保持していたことが示されている。一方、弱毒または不活化ウイルスの頻回注射、あるいはアジュバントの併用により、血清中和抗体価を1,000~4,000倍と強毒ウイルス経口接種豚より著しく高めることが可能である。しかし、このような非経口免疫豚は、高い中和抗体を保持しているにもかかわらず、攻撃するとすべて発病し感染防御は成立しない。このことは、弱毒あるいは不活化ウイルスの非経口免疫では能動免疫が成立し難いこと、また血清中和抗体が感染防御に関係しないということを示している。TGEの能動免疫の成立には、

ウイルスが豚体内、特に腸管に感染し増殖することが重要であると考えられる。ウイルスの腸管内増殖によって誘導される腸管局所の免疫が、TGEに対する能動免疫の本態といえよう。

2) 腸管局所免疫の機構

TGEの腸管局所免疫の解析は、液性及び細胞性免疫の双方の観点から行われている。前者については分泌型IgA抗体の産生、後者についてはリンパ球の幼若化反応、標的細胞傷害リンパ球の誘導あるいはリンパ球のマクロファージ遊走阻止因子の産生等によって検討されている。

表1 TGEの能動免疫のまとめ

免 疫	感染防御	血清抗体	腸管局所の 分泌型IgA抗体	血清中の IgA抗体	腸管局所の 細胞性免疫	全身性 細胞性免疫
強毒ウイルス 経口接種	+	+	+	+	+	+
弱毒、不活化 ウイルス非経 口接種	-	++	-	-	-	±

その結果(表1)、感染防御能を獲得した豚(強毒ウイルス経口接種豚)では、腸管分泌液中にTGEに特異な分泌型IgA抗体が認められるばかりでなく、腸管局所の細胞性免疫が成立することが示された。一方、弱毒ウイルスの非経口免疫豚では、腸管の液性、細胞性免疫のいずれもが成立しないことが明らかにされた。TGEの能動免疫は、ウイルスの増殖にともなう腸管付属リンパ装置の刺激によって誘導される局所の液性及び細胞性免疫の共同あるいは相補作用により成立するものであろう。

さらに、興味ある現象として、血清中のTGEに特異なIgA抗体の測定によって、腸管局所の免疫状態を推定できる可能性が明らかにされている。これは、豚の血清IgA抗体の殆んどがダイマー型であり、かつダイマー型IgA抗体が腸管付属リンパ装置の抗原刺激に由来すると考えられていることから、血清中のTGEに特異なIgA抗体の存在が腸管にTGEウイルスの抗原刺激のあったことを示すことによる。

2. TGEの母子(受動)免疫

1) 母子免疫の成立

哺乳豚の感染防御に関し古くから知られている事実は、強毒ウイルスに感染耐過した母豚から生れた子豚が哺乳中感染し難いことで、実験的にも証明されている。

しかし、免疫血清を皮下注射した子豚、あるいは弱毒ウイルス非経口免疫母豚の初乳を吸飲し高い移行抗体を獲得した子豚では感染防御が成立しない。これらのことから、子豚の体内に吸収された抗体(移行抗体)は感染防御に関係せず、抗体を含んだ乳汁を不断に摂取することが母子免疫成立に必要であることが明らかにされた。継続的に供給される乳汁中の抗体が、腸管内に侵入したウイルスを中和し感染を防ぐものであろう。このような乳汁中に間断なく分泌される抗体に依存する免疫を乳汁免疫(lactogenic immunity)と呼んでいる。

2) 乳汁免疫の機構

上述したように、乳汁免疫は強毒ウイルス感染耐過豚では成立するが、弱毒ウイルスの非経口的免疫では、母豚の血清及び初乳中の抗体を

高めることができるにもかかわらず成立しない。その理由として、強毒ウイルスに感染し発病した母豚と弱毒ウイルスで免疫した母豚の乳汁中抗体の免疫グロブリンクラスに顕著な差のあることが明らかにされている。豚の乳汁中の各免疫グロブリンクラス含有量の推移については、

初乳中のIgG含量は極めて高いが常乳に移行すると急速に減少すること、一方、乳汁中IgAはその含量比は低いが、減少率も低いため長期間分泌されることが知られている。表2に示したように、強毒TGEウイルスを経口感染させた母豚の乳汁中抗体は主にIgA分画に認められ、

表2 乳汁中のTGE抗体

免 疾	初 乳			常 乳		
	中和抗体	IgG	IgA	中和抗体	IgG	IgA
強毒ウイルス 経口接種	+	+	+	+	—	+
弱毒、不活化 ウイルス 非経口接種	++	++	—	—	—	—

乳汁中に長期間残存するため哺乳豚に強固な乳汁免疫を付与しうるが、弱毒ウイルスを非経口接種した母豚では、乳汁中抗体の主体がIgGで速かに消失してしまうため乳汁免疫は成立しない。従って、乳汁免疫の成立には、乳汁中のIgA抗体が重要な役割を果たすことになる。以上の事実は、乳汁免疫の成立がウイルスの腸管感染、すなわち能動免疫の成立と密接に関連していることを示している。乳腺におけるIgA抗体の産生には、ウイルス抗原の刺激により腸管付属リンパ装置で誘導されたIgA産生細胞の乳腺への移行、定着が必要である。一方、ウイルス抗原の腸管リンパ装置の刺激が能動免疫を誘導することは前に述べた通りである。従って、能動免疫の成立した個体において、乳汁免疫も成立するということになる。

ウイルス抗原の腸管付属リンパ装置の刺激ということは、ウイルスの病原性と密接な関係にあり、このことがワクチンの開発を困難にしている。

上述したように、豚の生理学的特性により、常乳中にIgG抗体が含まれることは少ないが、IgG抗体でも子豚が不断に吸飲すれば感染防御に有効である事実も明らかにされている。しかし、この場合でも、小腸粘膜への付着性あるいは消化酵素に対する抵抗性等の点において、IgG抗体よりIgA抗体の方がすぐれている。

3. TGEワクチンの現状

TGEが世界各国の養豚業に甚大な被害を及ぼしていることから、多くのTGEワクチンが試作、開発されている。しかし、本病の免疫機構が複雑なため、満足すべきワクチンが開発されているとはいえない。

ここでは、家畜衛生試験場で開発された子豚用及び母豚用ワクチンを紹介するに止める。

1) 子豚用ワクチン

生後24時間以内の子豚に直接経口投与し、能動免疫の誘導を目的としたワクチンである。ワクチンウイルス株は、培養細胞で継代弱毒化し、クローン化したTO-163株で、新生豚に対してもまったく病原性を示さない。

ワクチン投与を受けた子豚では、投与後3～4日目より効果が認められ、5日目では強毒ウイルスの攻撃にすべて生存耐過する。この日齢のワクチン非投与の子豚では、すべて感染、発病死する。ワクチン投与14日目以降に攻撃した場合には、対照豚の死亡率が減少するため生存率に差は認められないが、その後の発育曲線に大きな差がでてくる。非免疫対照豚の多くがいわゆる“ひね豚”となるが、ワクチン接種豚は順調に発育する。

本ワクチン投与豚における免疫機構については、いまだ不明な点が多く、その解析にはさらに詳細な検討が必要であろう。

2) 母豚用ワクチン

母豚に接種し、乳汁免疫を誘導することを目的としたワクチンである。ワクチンウイルス株は、子豚用ワクチンと同じTO-163株であるが、子豚用に比べ $10^{8.0}$ という高力価のウイルスを用いる。ワクチン接種は、1回目筋肉内、2回目鼻腔内に行い、接種間隔を2か月以上にする必要がある。この方法で母豚を免疫すると、乳汁免疫が成立すると同時に母豚自身も能動免疫を獲得する。免疫母豚の乳汁を調べると、非常に高いIgG抗体と低いながらIgA抗体が認められ、それらの共同作用によって乳汁免疫が成立すると考えられる。

このワクチンの接種によってIgA抗体の産生される理由は明らかでないが、第2回目の接種を鼻腔内に行うことから、呼吸器付属リンパ装置にも腸管付属リンパ装置と同様にIgA抗体産生担当細胞が存在すること、また高力価のウイルスを接種するため、その一部が腸管に達している可能性等が考えられている。