

日本豚病研究会報

ISSN 0914-3017

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE PIG VETERINARY SOCIETY

No.13

日本豚病研究会・The Japanese Pig Veterinary Society

August 1988

目次

豚の先天異常—とくに染色体異常をめぐる—三宅陽一……	1
豚へモフィルス感染症に関する最近の知見：久米勝己……	6
栃木県における豚病の動向：松倉文明……	9
宮城県における豚病の動向：高橋勝一……	16
昭和63年度定期総会記録……	20
会報投稿要領……	22
事務局より……	22

豚の先天異常—とくに染色体異常をめぐる—

三宅陽一（岩手大学農学部）

Miyake, Y. (1988). Congenital anomalies in pig—Review of chromosomal abnormalities. Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. No. 13: 1-6

はじめに

豚を含め、家畜ではヒトのそれに比べて例数は少ないものの、様々な型の先天異常が知られている。これらの異常は致死性の遺伝形質に基づくものであるが、致死性発現の程度、死に至る細胞相、環境の影響、遺伝子の働き、そして性差などによって、奇形として流・死産するものと、生存性は有るものの奇形を伴っているものに分ける

表1 ブタにおける奇形

I. 致死ならびに半致死形質

1. 脳ヘルニア	前頭骨と頭頂骨が開孔している。生後死亡する。
2. 麻痺	後肢の麻痺、劣性因子によるもので、ホモ接合体になると死亡する。
3. 肛門閉塞(鎖肛)	肛門が開孔しないもので、手術により生存可能。
4. 兎唇	生後死亡する。
5. 前肢肥大	血行障害により象皮症に似た前肢の異常肥大、劣性因子によるもので、生後死亡。
6. 耳裂	後肢の異常と分裂口蓋を伴い、死産。
7. 脳水腫	頭蓋骨の縫合が不完全で孔があいている。クモ膜下腔に水がたまる。死産することが少なくない。
8. 無脚	前後肢をほとんど完全に欠如する。劣性因子による。
9. 後肢麻痺	後肢が麻痺して起立出来ない。劣性因子による。
10. 脂肪過多	生後40～80kgの頃、脂肪過多のため急死する。ドイツの改良在来種に発生。
11. 横臥性	後肢が不自由で、右側に横臥するのが特徴。自力では起立できず、生後2～4週間で死亡、劣性因子によるものでソ連において発見された。

れる(表1)。ここでは、豚における先天性奇形例について紹介するとともに、家畜生産に障害をもたらす繁殖上の先天的な異常例について、その原因、特に染色体異常例を自験例を中心に取り上げて、獣医学領域における細胞遺伝学の一端に触れてみたい。

1. 豚における奇形

豚では表1に示すような致死のならびに半致死の形質が報告されている。奇形として死産するものは、脳ヘルニア、麻痺、兎唇、耳裂、脳水腫などが挙げられる。死産とはならないものの、経営上の不利益をもたらすものとして、鎖肛、前肢肥大、後肢麻痺、脂肪過多などが、また繁殖豚として使用する場合の障害として、雄では潜伏精巢、雌では間性がある(表2)。このような先天性の奇形の出現頻度は低いものであるが、先天性奇形の同胞再現率は一般出

表2 ブタにおける奇形

II. その他の奇形および出現頻度

1. 潜伏精巢(陰嚢)	0.3%
2. 陰のうヘルニア	2.0
3. 蛇尾	0.3
4. 先天性盲目	0.1以下
5. 単蹄	
6. 無毛	0.2
7. 間性	0.1以下
8. 鎖肛	0.1

表3 先天性奇形の同胞再現率

奇形(総計)	両親正常の場合の数値	
	一般出産児中の頻度(%)	同胞再現率(%)
無脳児	0.06	2.0
脊椎破裂	0.02	3.0
脳水腫	0.02	1.5
小眼球・無眼球	0.02	4.4
兎唇(口蓋裂合併を含む)	0.17	1.4
口蓋裂	0.06	1.2
多指	0.1	1.0
先天性股関節脱臼	0.1	5.0
内反足	0.1	5.0
先天性心臓病	0.5	2.0
動脈管開存	0.04	2.0
尿道下裂	0.01	2.0
鎖肛	0.03	1%以下

片親と1子罹患の場合、次子が奇形を持つ確立は兎唇14.0%、口蓋裂17.0%、先天性股関節脱臼10%、内反足10.0%である。

田中, 1966

表4 性決定機構からみた性分化異常の分類

I. 生殖腺分化異常	II. 生殖器分化異常
A. 卵巣化異常	A. 男性化異常
生殖腺形成不全症	testosterone生合成障害による女性化症
Turner症候群	5 α -還元酵素欠損症
Turner表現型を示さない生殖腺形成不全症	pseudovaginal perineoscrotal hypospadias
XX生殖腺形成不全症	アンドロゲンレセプター欠損症
B. 精巣化異常	精巢性女性化症
生殖腺形成不全症	Müller管抑制ホルモン生成異常
XY生殖腺形成不全症	鼠径子宮ヘルニア
X/XY生殖腺形成不全症	B. 女性化異常
XX/XY真性半陰陽	先天性副腎性器症候群
XX真性半陰陽	経胎盤性androgenによる男性化症
XX男性	
Klinefelter症候群	

表5 欠損症からみた性分化異常の分類

I. H-Y抗原欠損	IV. 卵細胞欠損症
H-Y陰性Turner症候群	Turner症候群
H-Y陰性XY生殖腺形成不全症	Turner表現型を示さない生殖腺形成不全症
H-Y陰性X/XY生殖腺形成不全症	XX生殖腺形成不全症
真性半陰陽(部分的)	V. 酵素欠損症
XX男性(部分的)	testosterone生合成障害による女性化症
II. 精細胞欠損症	5 α -還元酵素欠損症
XY生殖腺形成不全症	Müller管抑制ホルモン生成異常
X/XY生殖腺形成不全症	先天性副腎性器症候群
真性半陰陽	VI. レセプター欠損症
XX男性	アンドロゲンレセプター欠損症
Klinefelter症候群	H-Y陽性XY生殖腺形成不全症(?)
III. 卵巣化抗原欠損症(?)	H-Y陽性X/XY生殖腺形成不全症(?)
XX生殖腺形成不全症	

産中の頻度に比べ極端に高くなることが多いので(表3), ある交配の組み合わせで奇形が生まれた場合は交配の組み合わせを変えるなどしてその発現を防止する必要がある。また, 交配の記録や, 血統をよく整備して, 近交系数が高まらないような交配の組み合わせを考慮することが肝要である。

2. 性的異常

経営上の不利益の原因となる性分化異常はヒトでは性決定機構からみた分類(表4), 欠損症からみた分類(表5), 染色体からみた分類(表6)に大別される。家畜の領域では原因追究が容易でないため, 充分研究されているとはいえず, その原因の一つとして, 先天異常に携わる研究者が少ないことが挙げられる。にもかかわらず, 近年, 性的異常や繁殖上の障害をもたらす様々な染色体異常が報告されるようになってきた。

3. 家畜の染色体異常

染色体異常は大別して数的異常と構造上の異常に分けられる。一般的に数的異常は表現型と繁殖能力に, 構造異常は繁殖能力に異常をもたらすとされている。また性

表6 染色体からみた性分化異常の分類

I. 性染色体性異常
Turner症候群
Turner表現型を示さない生殖腺形成不全症
XY生殖腺形成不全症
X/XY生殖腺形成不全症
Klinefelter症候群
アンドロゲンレセプター欠損症
II. 常染色体性異常
XX生殖腺形成不全症
XX真性半陰陽
XX男性
testosterone生合成障害による女性化症
5 α -還元酵素欠損症
Müller管抑制ホルモン生成異常
先天性副腎性器症候群
III. キメラ形成
XX/XY真性半陰陽(?)

染色体の異常では外見上は正常に近いが, 性腺および副生殖器に異常が認められ, 結果的に不妊となることが多いといわれている。染色体の数的異常をもつ個体は, 臨床所見では異常が指摘され, また生存性も低いので, 繁

殖に供されることは多くない。しかし、転座のような染色体の構造異常を保有する個体や、ある種の性染色体異常をもつ個体では、表現型が全く正常か、あるいはほぼ正常であるため、たとえ受胎率が低下したり、または不妊となったとしても、染色体の分析を実施しない限り、その診断は不可能に近い。このようなことから、近年繁殖障害に視点を据えた染色体異常に関する細胞遺伝学的な分析手法が研究対象とされている。

1) 染色体とは

染色体は細胞の核内に含まれるデオキシリボ核酸(DNA)の集合体で、生物のもつすべての遺伝的形質(遺伝子)の担荷体である。細胞分裂の中期に、光学顕微鏡下で観察される染色体の数と形態には種特異性がある。生物の固有性に最も深く関与している。また染色体の中には性の決定をつかさどる性染色体があり、減数分裂時に半数体(n)となる卵子および精子のもつ性染色体の受精時における組み合わせによって雄(XY)、雌(XX)の第一義的な遺伝的性が決定される。受精によって2倍体(2n)となった細胞は体細胞分裂を繰り返しながら、染色体上に存在する遺伝子(群)の働きによって種特異性に応じた発生と分化、器官の形成、機能の発現のプロセスをへて、それぞれの動物、それぞれの性へと分化する。染色体はそれぞれの種の遺伝子の担い手であり、かつ遺伝情報発現の場であって、細胞分裂の前、中および後期で形となって観察される。

2) 染色体標本の作製法

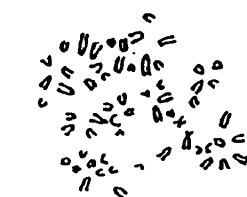
染色体標本は体細胞であればどんな細胞からでも作製可能であるが、材料を得やすいこと、短期間のうちに標本が作製できることなどから、一般には血液を培養することによって作製されている。

ヘパリン加血液に子牛血清を入れた組織培養液(イーグルMEM, RPMI1640, TC199など)とフィトヘマグルチニン(PHA)を加えて、37~39℃で3日間培養する。培養終了前1~2時間、コルヒチン(またはコルセミド)を加えて細胞分裂を中期で止め、その後低張液(0.075 M KCl)で細胞を処理する。この処理によって細胞膜が膨化するのでこれをカルノア固定液(メタノール:酢酸=3:1)で固定し標本とする。光学顕微鏡を用いて染色体の拡がりがよく、輪郭が明瞭で、重複していない良好な細胞分裂中期の染色体像を油浸下で観察し分析する。必要に応じて顕微鏡写真撮影し、印画紙に焼きつけた染色体の写真について核型分析を行う。

3) 家畜の染色体

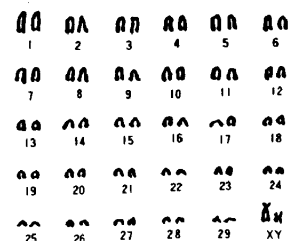
図1には牛、馬、豚の雄に由来するそれぞれの細胞分裂中期像(metaphase)と、それらを相同染色体対毎に並べ変えた核型(karyotype)を示した。

細胞分裂中期像(metaphase)

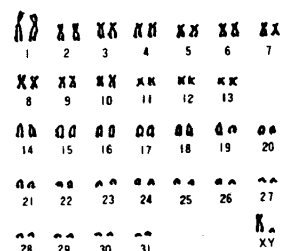
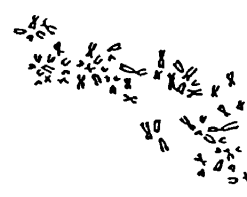


核型(Karyotype)

雄牛



雄馬



雄豚

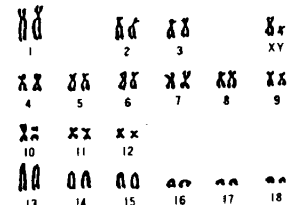
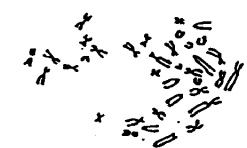


図1 牛、馬、豚の雄に由来する細胞分裂中期像(metaphase)と染色体核型(Karyotype)(原図)

また表7には各動物種の染色体数を表示してあるが、豚と猫を除けば、一般にヒトにくらべて染色体数は多い。なお染色体は常染色体と性染色体に区分されるほか、その形態から中部動原体型(metacentric)、次中部動原体型(submetacentric)、次端部動原体型(subtelocentric)、および端部動原体型(acro- or telocentric)に分類される。

表7 家畜の染色体数

品 種	染色体数(2n)
牛	60
山 羊	60
めん羊	54
馬	64
豚	38
犬	78
猫	38
ニワトリ	78
マウス	40

4) 染色体異常と繁殖障害

a) 染色体数の異常

イ. 染色体の(robertsonian型)転座

非相同の端部動原体型染色体の2個がその動原部位どうしで融合し、次中部動原体型の染色体が1個(ヘテロ)または2個(ホモ)形成される。この場合、染色体数はヘテロ個体では1個、ホモ個体では2個減少する。鼻腔形成不全の奇形の豚で、13/17転座が報告されている(図2)。同腹の兄弟6頭中、4頭に同型の転座が見つかっていて、両親からの遺伝であると思われる。

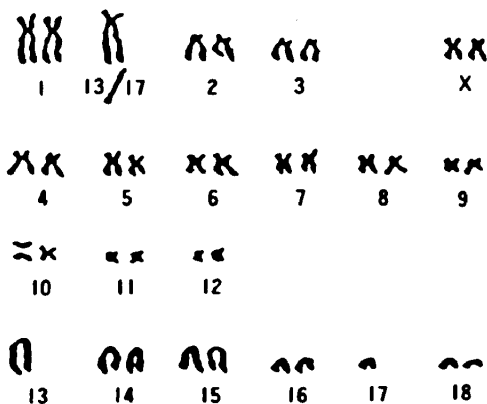


図2 豚の13/17転座(原図)

また牛では、染色体No. 1と29の転座例(図3)が世界各国の約40品種の牛で発見されている。この転座は親から子へと遺伝する。この染色体異常を有する種雄牛の精液性状には異常は認められないが、生産された娘牛の受胎率が低いとされている。現在では、スウェーデンやEC諸国などでは種畜検査時にすべての種雄牛候補牛の染色体を検査して、染色体転座を持つものは淘汰の対象とされている。他に繁殖障害と関係の深い様々な型の染色体転座例がある。

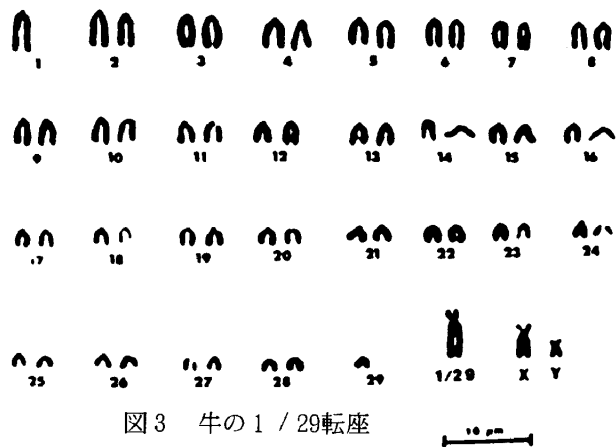


図3 牛の1/29転座

ロ. 染色体キメラおよびモザイク

染色体キメラとは、同一個体内に、異なる接合体に由来する細胞が2種以上混在している状態をいう。また、

モザイクとは、同一個体内に、その個体自身に由来するが、染色体組成の異なる細胞を2種以上もつ状態をいう。前者は異性双子で生まれた雌牛に発生するフリーマーチンで観察される60, XXと60, XYの混在例(XX/XY)(図4)が代表的である。

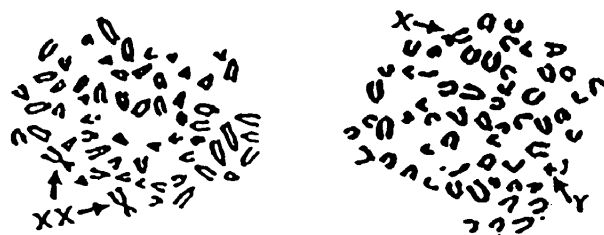


図4 フリーマーチンに認められる性染色体キメラ(原図)

モザイクは豚や馬の間性(XX/XYあるいはXXY/XXXY)の例、潜伏精果を有する牛の例(XY/XXYY)(図5)、不受胎の雌牛(XO/XX/XXX)など多数のもで知られている。

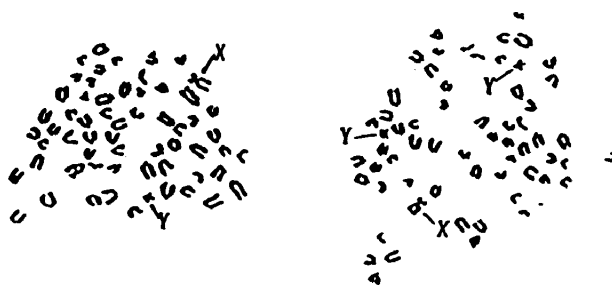


図5 XY/XXYYの染色体モザイク(原図)

ハ. 染色体モノソミー

染色体モノソミーは性腺が未発達のため廃用となった未経産豚で、X性染色体が1個欠損している、そのため染色体数が37と1個少ない個体の例で報告されている。ヒトのターナー症候群に類似した症例で、他に馬で同様の染色体異常を有する多くの例(図6)が報告されている。

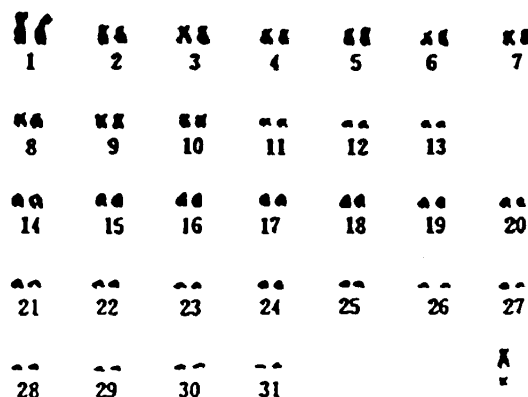


図6 不妊馬におけるX性染色体のモノソミー(XO)(原図)

二. 染色体トリソミー

間性の豚で、性染色体が3個(XXY)となっていて、染色体数が39と1個多い例(図7)が見つかった。

ヒトの性機能不全の男性で報告されているクラインフェルター症候群に類似した症例で、他に精巣未発達の不妊雄牛で同様の染色体異常例がある。



図7 trisomy (トリソミー) XXY

b) 構造上の異常

イ. 染色体の相互(reciprocal型)転座

染色体のNo.1の長腕の一部が切断して、それがNo.6の短腕の上へ融合した例が、産子数が極端に減少した豚で知られている。

近年、このような染色体異常を持ち、繁殖上問題のある雄豚の例が特にヨーロッパを中心に多数報告されるようになった。

ロ. 染色体の逆位

1個の端部動原体型染色体の一部に切断が起こって、その部位で逆位が生じた種雄牛の例が報告されている(図8)。この場合の娘牛の受胎率は他の種雄牛の娘牛のそれと比べて低下していた。



図8 染色体No.1 4の含動原体の逆位(矢印)

c) その他の異常

イ. XY female

外見上は正常な雌牛であるが、発情徴候が微弱のため

不受胎に終わった未経産の雌牛の例で、染色体構造が雄型(XY)を示すものが知られている。この例ではY性染色体があるにもかかわらず、H-Y抗原値が陰性であったと報告されている。

ロ. XX 真性半陰陽(間性)

外見上は正常な雌であるが、陰核が異常に肥大しているのが間性の特徴である。内部生殖器は生殖腺を除いて雌型を示す。生殖腺は卵巣組織のほかに、精巣組織が独立して存在するか、あるいは混在している。豚では山羊について発生率が高く、特にランドレース種の雑種に多発するように思われる。多くのものは雌型の性染色体構成(XX)を有している。

おわりに

医学の分野での染色体に関する研究は末梢血培養法の確立、低張液、コルヒチン前処理の技術の進歩(1960年代)、更に染色体の分染法の開発(1970年代)によって急速に進展し、様々な先天性異常が特定の染色体異常と密接に関連していることが認められてきた。1980年代になると、染色体上の遺伝子の座位が研究され、癌の発症と染色体(遺伝子)の相関が明らかになってきている。

ヒトの場合とは異なって、家畜の染色体異常については、報告例が極めて少ないこと、細胞遺伝学者が少ないこと、対象が家畜であるため原因解明が不徹底なことから充分研究されているとはいいがたい。また、一般に奇形の発生を隠蔽する場合も少なくなく、これがますます正確な奇形の発生率、原因解明を困難にしているように思われる。しかし、家畜の染色体異常が繁殖上の障害の形をとって現われやすいこと、また染色体の異常や遺伝子の異常が人工授精を介して多数の家畜にたちどころに伝播しやすいという飼養環境を考えると、この分野でのより効果的な研究が望まれている。更に最近では、受精卵移植の技術やバイオテクノロジーの進歩に伴って、遺伝子操作によって家畜の改良を図ることも考えはじめられている。従って、家畜のそれぞれの種の染色体、そしてその上に存在する遺伝子(群)に関する基礎的な研究がますます重要となっている。その意味では、細胞遺伝学に携わるものが、広く獣医臨床の場に目を向けること、そして臨床の側からは広い視野をもって細胞遺伝学の分野に関心を持つことがこの分野での発展にとって肝要であるように思われる。

染色体およびその異常に関しては多くの優れた総説があるので、ここに紹介する。

1) Eldridge, F.E. (1985): Cytogenetics of Livestock, AVI Publishing Comp., Westport.

2) 福島(義)他(1984). 染色体-今月の主題 臨床

検査, 28:748-803.

- 3) Hare, W, C, D. & Singh, E, L. (1979). Cytogenetics in animal reproduction, Commonwealth & Agricultural Bureaux, Slough.
- 4) 石川 (巨) (1978). 染色体異常と牛馬の繁殖障害, 家畜繁殖学-最近の歩み-山内編, 文永堂.
- 5) 牧野 (佐) (1979). 染色体-人類の細胞遺伝, 医学書院.
- 6) 三宅 (陽)・金田 (義) (1986). 家畜の繁殖分野における染色体異常, 家畜診療, 281.
- 7) 村松 (晋) (1987-1981). 家畜の染色体異常とその関連問題 (1) ~ (28) 畜産の研究, 32-35.
- 8) 中込 (弥) 他 (1982). 第5土曜特集染色体をめぐって 医学のあゆみ, 121:524-830.
- 9) 高嶋 (良)・水間 (豊) (1986). ウシの染色体異常に関する最近の研究, 畜産の研究, 40.
- 10) 外村 (晶) 編 (1978). 染色体異常-ヒトの細胞遺伝学-朝倉書店.

最後に本研究会報に投稿の機会を与えて下さった農林水産省家畜衛生試験場保健衛生研究室井上忠恕室長ならびに本研究会に深謝致します。

第34回日本豚病研究会講演要旨

住所: 〒020 盛岡市上田3-18-8

豚ヘモフィルス感染症に関する最近の知見

久米勝己 (北里研究所附属家畜衛生研究所)

Kume, K. (1988). *Haemophilus* infections in swines in the recent Japanese field. Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. No. 13: 6-9.

はじめに

豚の *Haemophilus* 性胸膜肺炎は *Actinobacillus* (*Haemophilus*) *pleuropneumoniae* (Hpn) の感染によって起こる疾病として知られている。本病は世界各地でその発生が確認されており, 近年, わが国においても主要な豚病の一つとみなされている。

Hpn 感染症は典型的な日和見 (自発性) 感染症の範疇に入る疾病である。従来, 本病の研究はこのことに加え, 本菌の分離培養方法や実験動物系が確立されていなかったこと, 更に血清型の多様さなどからその進展が阻害されてきた。本報告では Hpn 感染症に関する最近の知見を著者らの成績を基に述べる。

1. 発生状況

新潟県における発病例が尾田らによって最初に報告されたのは1975年であり, その後, 本病の発生は全国各地で散発的にみられていたが, 本病の集団的な発生農場は1985年以降に増加の傾向を呈している。しかし, 発生状況は農場または地域単位で断片的に知られているにすぎない。最近, 著者らは一見健康な豚の間で, 本菌が高率に保菌されていることを確認している (表1)。

表1 200頭の屠殺豚における肺病変, Hpnの分離, およびCF抗体の関係

肺病変	Hpnの分離		頭数 (%)	CF抗体 陽性頭数 (%)
	肺	鼻腔		
+	+	+	34 (17.0)	34/34 (100)
+	+	-	3 (1.5)	3/3 (100)
-	-	+	69 (34.5)	59/69 (85.5)
-	-	-	94 (47.0)	7/94 (7.4)
			106/200 (53)	103/200 (51.5)

* Hpn保菌豚

2. 疫学

保菌豚は各地の農場で見受けられ, その割合は調査した豚の約半数に達している^{2, 5)}。本傾向は種豚場やSPF農場においても同様である。通常, 発病豚や死亡豚は散発的に認められるにすぎないが, 近年, 集団的な発生が増加している。本病は移動や輸送直後, あるいは飼育中に特別な理由もなく急死する豚でも見受けられる。これらの豚は臨床症状を欠き, かつ, 良好な発育を呈するものが多い。発病は飼育環境の急変, 密飼い, 換気不良, 気候の急変, ならびに他の微生物感染などが誘因となる。本感染症による被害は飼育環境を改善することによって大幅に低減できる。

感染経路は主として保菌豚との直接接触によると考えられる。従って, 発病豚は一豚舎, または一豚房に局限することが多い。農場間の伝播は保菌豚の移動に伴って起こる。子豚での感染は哺乳期間中でも成立し, 感染後, 菌は体内にほぼ生涯中保持される。補体結合 (CF) 抗体は感染後2週目に既に認められ, 以後長期間にわたり検出される。従って, CF抗体の測定は保菌豚の摘発や汚染状況の把握に極めて有効である。

保菌豚は, 通常, 無症状で経過する。発病率および死亡率は飼育環境に大きく左右され, 死亡率は発病後の処置の仕方によっても極端に異なる。

3. 病因

Hpn はその発育にV因子を必要とする Biotype 1 と, V因子を必要としない Biotype 2 とに区別される。前者はいわゆる Hpn であり, 豚に対する病原性を有し, 血清型は1型から12型に区分される。後者は Minor group と呼ばれ, 豚に対する病原性は弱いと言われている。菌分離には著者らのS培地¹⁾を用いると良