

インゲルバックサーコフレックスのドイツでの臨床試験

山口 猛、宮下マリ (ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社)

Yamaguchi, T. and Miyashita, M. (2008) Field trial of Ingelvac Circo FLEX in Germany.

Proc. Jpn. Pig Vet. Soc. 53, 7-9.

1. はじめに

豚サーコウイルス 2 型 (以下、PCV2 と略) は呼吸器症状、下痢、消瘦など種々の臨床症状を示す豚サーコウイルス関連疾病 (以下、PCVAD と略) の原因因子である。PCVAD は1991年のカナダでの初発生からこれまでにほぼ全世界の養豚地帯に伝播し、養豚産業に大きな経済的被害を与えている。EU では1997年から2003年の間に PCVAD の発生が各国で見られ、その被害が拡大していき、EU 域内の経済的な被害額は甚大なものであると推測されている<sup>14)</sup>。一方、米国では2005年以降、この PCVAD が問題となっている<sup>3)</sup>。

PCV2 は大きく 2 種の遺伝子型に分けられ<sup>5,8,12)</sup>、これらの 2 種の遺伝子型の間には病原性の相違があるといわれているが<sup>5,8)</sup>、最終的な結論にはまだ至っていない。

米国ベーリンガーインゲルハイムベトメディカ社は PCV2 の免疫原として明らかとなったヌクレオカプシド蛋白を担う ORF2 遺伝子りをバキュロウイルスベクターに組み込んだ組み換えワクチン、1 種のサブユニットワクチンを作製し、その安全性試験および有効性試験を経て、2006年に米国ならびにカナダにおいて販売承認を得た。

今回は、本ワクチンのドイツでの臨床試験の成績について報告する。

2. 材料および方法

1) 試験農場

臨床試験はミュンヘンのあるドイツ南部のバーバリー地方で行った。ドイツ南部のバーバリー地方では繁殖、育成、肥育農家がそれぞれ独立、専門化し、1 個の生産者共同体を形成している (図 1)。通常は数軒から十数軒の繁殖農家からの離乳子豚を離乳/育成専門農家で購入し11~13週齢まで育成後、肥育農家に販売している。いわゆるスリーサイト方式に類似した飼養方法となる。この地域で一般的な豚の品種は他の EU 諸国と同様にランドレースまたはエーデルシュワインの雌豚にピエトランの雄豚をかけた交雑豚である。

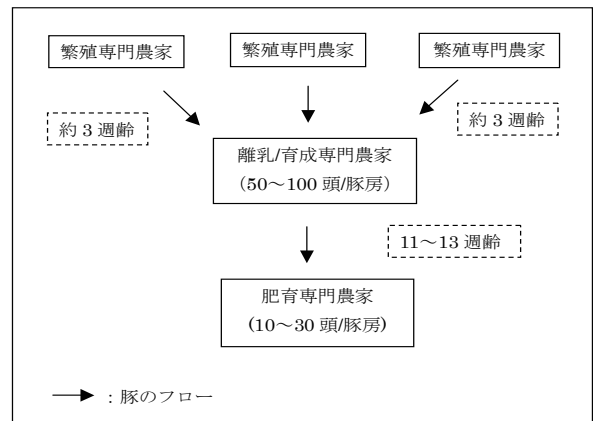


図1 ドイツ南部の生産者共同体

2) 供試子豚

試験に用いた子豚は約 3 週齢のランドレースまたはエーデルシュワインとピエトランの交雑豚で、体重及び雌雄に関してワクチン群および対照群にほぼ均等に分け、ワクチン群754頭、プラセボ対照群765頭の合計1,519頭を用いた。図1に示した繁殖専門農家で約3週齢の子豚にワクチンまたはプラセボを接種した (試験0週)。その1週間後に育成専門農家に、さらに試験10~12週 (=13~15週齢) で肥育専門農家に移動させた。ワクチン群と対照群は各農場において同じ豚房に同数ずつ収容し、完全に盲検化した。

3) 評価指標

試験12週 (=15週齢) の肥育中期までの増体重の改善を一次評価指標とした。二次評価指標として、臨床的な指標である体重 (試験0、7、12、17及び23週)、一日平均増体量、発育不良 (ヒネ豚) の発生頻度、臨床症状の減少及び死亡率とし、さらに非臨床的な指標としてリアルタイム PCR 法<sup>2)</sup>による PCV2 のウイルス血症及び抗体の陽転とした。

また一般健康状態に関する臨床所見、呼吸、運動及び消化器関係の症状を記録した。

3. 結果

ワクチン群と対照群の平均体重の有意な差はウイルス血症が見られた試験5週目から7週間経過した試験

12週目（15週齢）に見られ、ワクチン群のほうが対照群に比べ約2.9kg高く、試験終了時にはワクチン群の平均体重は107.2kg、一方、対照群は102.5kgであり、その差は4.7kgであった（表1）。また試験7週目から試験12、17及び23週までの各期間の増体重はワクチン群のほうが対照群に比べ有意に高かった。

試験群のウイルス血症は育成農場での試験5週から見られ、試験9～10週でピークとなり試験終了時まで徐々に減少していった。試験7週から試験終了までワクチン群のウイルス血症陽性率は対照群に比べて有意に低かった。

試験期間中のワクチン群の臨床症状の発生率は対照群に比べて有意に低かった。

試験期間中のワクチン群の死亡率は対照群に比べて有意に低かった。

試験期間中のワクチン群の発育不良豚の発生は対照群に比べて有意に低かった。

#### 4. 考察

ヨーロッパの飼養条件において出荷までの肥育期間を通じて見られたワクチン群での育成成績の改善は、本ワクチンの有効性が肥育期間までカバーする免疫持続能を示すものである。

要約すると本試験はPCV2に対するワクチンであるインゲルバックサーコフレックスの野外条件での有効性を示すものであり、3週齢の子豚に1回接種した場合、本ワクチンは安全で有効なワクチンであることが

分かった。

PCVADの発症の引き金となる因子として数多く知られているが<sup>9,13</sup>、それらによる発症メカニズムについては十分に理解されていないのが現状である<sup>4</sup>。本試験においてPCV2に対するワクチンによりPCVADの抑制が認められたことからPCVADの発症メカニズムについても徐々に解明されていくものと推測される。

PCVADの免疫防御メカニズムについては移行抗体による防御が報告されているが<sup>11</sup>、先の発症メカニズムと同様に十分に解明されていない。今回の臨床試験に用いたバキュロウイルスを用いた1種のサブユニットワクチンである本ワクチンの有効な防御抗原のひとつとして中和抗原が考えられた。なぜならバキュロウイルスに挿入されたORF2遺伝子によって発現されるヌクレオカプシド蛋白には中和抗原を有することが報告されているためである<sup>10</sup>。また興味深いことに、最近バキュロウイルスで作製したこのサブユニット蛋白は培養液中でウイルス様粒子（Virus-Like-Particle）を形成し、その抗原が秩序だてて整然とした形で提示されるために高い液性免疫だけでなく細胞性免疫を惹起するという報告がFanら<sup>7</sup>によってなされている。このことからPCVADの免疫防御メカニズムとして液性免疫だけでなく細胞性免疫も考える必要があると思われる。

本ワクチンの他の臨床試験が報告されたので文献として付け加えた<sup>6</sup>。

表1 ワクチン群と対象群の体重の比較

試験週数 (子豚週齢；農場)	群	頭数	平均体重(kg)	p 値
0 週 (3 週齢；繁殖農場)	対照 ワクチン	765 754	6.81 6.92	ns*
7 週 (10 週齢；育成農場)	対照 ワクチン	744 731	22.67 22.65	ns
12 週 (15 週齢；肥育農場)	対照 ワクチン	730 723	42.90 45.78	<0.001
17 週 (20 週齢；肥育農場)	対照 ワクチン	708 718	69.97 74.08	<0.001
23 週 (26 週齢；肥育農場)	対照 ワクチン	657 680	102.53 107.23	<0.001

\*：統計学的有意差なし

## 引用文献

- 1) Blanchard, P. et al. (2003) Protection of swine against post-weaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) by porcine circovirus type 2 (PCV2) proteins. *Vaccine*, 21: 4565-4575.
- 2) Brunborg, I.M. et al. (2004) Quantitation of porcine circovirus type 2 isolated from serum/plasma and tissue samples of healthy pigs and pigs with postweaning multisystemic wasting syndrome using a TaqMan-based real-time PCR. *J. Virol. Methods.*, 122: 171-178.
- 3) Cheung, A.K. et al. (2007) Detection of two porcine circovirus type 2 genotypic groups in the United States swine herds. *Arch.Virol.*, 152: 1035-1044.
- 4) Darwich, L. et al. (2004) Pathogenesis of post-weaning multisystemic wasting syndrome caused by porcine circovirus type2: an immune riddle. *Arch. Virol.*, 149: 857-874.
- 5) Delay, J. et al. (2005) Porcine circovirus type 2-associated disease is increasing. *AHL Newsletter*, 9, No.3.
- 6) Fachinger, V. et al. (2008) The effect of vaccination against porcine circovirus type 2 in pigs suffering from porcine respiratory disease complex. *Vaccine*, 26: 1488-1499.
- 7) Fan, H. et al. (2007) Immunogenicity of empty capsids of porcine circovirus type 2 produced in insect cells. *Vet. Res. Commun.*, 31: 487-496.
- 8) Gagnon, C.A. et al. (2007) The emergence of porcine circovirus 2b genotype(PCV-2b) in swine in Canada. *Can. Vet. J.*, 48: 811-819.
- 9) Harms, P.A. et al. (2001) Experimental reproduction of severe disease in CD/CD pigs concurrently infected with type 2 porcine circovirus and porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Vet. Pathol.*, 38: 528-539.
- 10) Lekcharoensuk, P. et al. (2004) Epitope mapping of the major capsid protein of type 2 porcine circovirus (PCV2) by using chimeric PCV1 and PCV2. *J. Virol.*, 78: 8135-8145.
- 11) McKeown, N.E. et al. (2005) Effects of porcine Circovirus type 2 (PCV2) maternal antibodies on experimental infection of piglets with PCV2. *Clin. Diagnostic. Lab. Immunol.*, 12: 1347-1351.
- 12) Olvera, A. et al. (2007) Molecular evolution of porcine circovirus type 2 genomes: Phylogeny and clonality. *Virology*, 357: 175-185.
- 13) Opriessnig, T. et al. (2003) Effects of vaccination with selective bacterins on conventional pigs infected with wild type 2 porcine circovirus. *Vet. Pathol.*, 40: 521-529.
- 14) Tucker, A. W.  
<http://www.thepigsite.com/articles/1/health-and-welfare/1630/porcine-multisystemic-wasting-syndrome-pmws-a-review>.