



免疫刺激とサーコウイルス2型感染及び抗体応答

はじめに

今回も先月に引き続き、サーコウイルス2型(PCV2)について採り上げます。

ワクチン接種(免疫刺激)がサーコウイルス2型(PCV2)の感染を増悪する／しないでさまざまな議論が飛び交っています。議論の両極にあるのは、「PCV2感染豚への免疫刺激はPMWSを発病させるので問題である」と「免疫刺激はPMWSを再現できないことが多いので問題ない」です。前者は発病させないことがある(多い)ので、後者は発病しないまでも病変形成は促進されているので、いずれも100%正しいとは言えません。

本号では、PCV2感染と免疫刺激に関する研究報告をもとに、生産者の皆様方がワクチン接種のリスクを具体的にどう考えて対処したらよいかについて、エッセンスを抽出し考察してみたいと思います。

免疫刺激とPCV2感染

これまでの実験感染例の報告を表1にまとめました。これらの報告から、免疫刺激によって①PMWSを再現できたかどうか、②PCV2増殖が促進されたかどうか、③リンパ球を減少させたかどうかの結果だけをまとめてみると、

- (1) 若齢の感染ほどPMWSを発病しやすそうである⁽¹⁾⁽²⁾
- (2) 21日齢以降では、ワクチンによる免疫刺激だけでPMWSを発症させた報告は少ない(野外農場の例はある⁽⁸⁾)
- (3) しかしながら、発育不良はないもののPMWSの診断要件であるPCV2感染量増加、リンパ球減少はほとんどの場合で再現されているので、免疫刺激は“発症予備軍”を作っていると考えた方がよさそうである
- (4) ワクチンによる免疫刺激の影響は概ね感染35日後には消失する⁽³⁾⁽⁶⁾
- (5) ただし、鉱物油アジュバントワクチンの場合は35日後でも影響が残っている場合がある⁽⁶⁾

などとなります。実験室内では、増悪因子は免疫刺激だけですが、野外農場の場合は様々なストレスや感染因子が加わりますので、“発症予備軍”が昇格しないとも限りません。

汚染農場では母豚が感染免疫を持っていると思われ、若齢の感染はほとんどないと推測されますが、初乳を十分に飲んでいない場合があるかもしれません。また、後述しますが、感染免疫は大きくばらつくとされており、中和抗体が極端に低い母豚がいるかもしれないことは、早期感染が起こることを意味し、防疫を複雑にしている可能性があります。

これらの報告から得られる教訓は、ワクチン接種の2~3週間後以降に無視できない比率でPMWSを疑うような所見が認められるなら、ワクチン接種を前後にずらす必要があるかもしれないことです。もちろん、変更はそのワクチンの対象疾病の発生時期も考慮しなければいけません。

これらのほとんどの実験が感染と同時に又は感染後間もない時期にワクチン接種してその影響が調査されています。感染前の免疫刺激の実験では、感染の概ね2~4週間までにワクチン接種を終えておけば影響は少ないと報告されています⁽⁹⁾。ただし、市販ワクチンには、「インターフェロン(IFN) γ を持続的に惹起する」とPRされているものもあり、培養細胞を用いた試験管内の感染実験で、IFN γ がPCV2感染を促進するとの報告があります⁽¹⁰⁾ので、分娩舎で使用するワクチンも農場の実態に合わせて選択するのが望ましいかもしれません。

蛇足ですが、IFN α を用いた同様の試験管内の感染実験で、「感染前にIFN α 処理すると感染細胞数が減少したが、感染後の処理では逆に増加した」とあります⁽¹⁰⁾。実際には、豚の成績が欲しいところですが、無理矢理結びつけてしまえば、感染前に使用しないとうまくいかないかもしれません。IFN α 製剤は要指示医薬品ですので獣医師の先生に相談されてみてください。

PCV2感染後のウイルス動態と抗体応答

PCV2感染後、ウイルスは試験期間の70日間に渡って血液、口腔咽頭スワブ、鼻腔スワブ、糞便からPCV2遺伝子が検出されたとの報告があります⁽¹¹⁾。弊所でも、PCV2接種15週間まで肺、肝、腎、脾、リンパ節全てが陽性だったことを確認しています⁽¹²⁾。

このように遺伝子検出だとかなり長期間検出できる、というのがPCV2感染の特徴です。ウイルス分離ではどうか？Ladekjaer-Mikkelsenらは、PCV2感染21～25日後までウイルス分離できたが、36日後では遺伝子は検出できるもののウイルスは分離されなかったと報告しています⁽³⁾。奥田らの報告でも、実験感染豚のウイルス分離成績で、接種3週前後にピークとなり5週後に下火になるか分離できなくなっています⁽¹³⁾。遺伝子検出とウイルス分離の違いは、おそらく感染5週目ともなると中和抗体が出現し中和されるので分離はできなくなるが、ウイルス遺伝子は抗体がウイルスにくっついた状態でも検出できる、ということではないかと解釈しているところでは。

奥田らの報告は、ウイルス動態と抗体応答について非常にわかりやすいので、抜粋して紹介致します。

- 発病豚は接種21日後以降で見られ、接種7日目では発病に至らない(大雑把に逆算すると発病の21日前に感染)
- ウイルス動態について、
- 感染ピークは、発病の有無にかかわらずPCV2接種3週後付近である
- 発病豚では非発病豚に比べ体内の広範囲で(心、肺、肝、腎、小腸、扁桃でも)PCV2が分離され、ウイルス量も多い
- 同居豚を含め接種後35日には分離されなくなるか、終息に向かった
- 同様に、抗体応答に関して、
- 全体として抗体価は大きくばらつく傾向である
- 非発病豚では間接蛍光抗体法(IFA)によるウイルス抗体は14～21日後に上がり始めたが、発病豚では接種21日後までに1頭も上がり始めている
- 非発病豚では、28日後に高い抗体応答を示す個体があったが、発病豚では少なくとも35日後までに高い抗体応答は認められていない

感染後の抗体応答について、他にもウイルス抗体は2～3週間後に上がり始め⁽³⁾⁽¹⁴⁾、中和抗体は4週間までは上がらない⁽¹⁴⁾と報告されています。防御には中和抗体が重

要な役割を果たしていると考えられており、「5週後に快方に向かう」という現象は中和抗体の出現とほぼ一致します。

PMWSを発病するか、感染増殖量が普通より多かった場合は、中和抗体が上がらないという報告もあります⁽¹⁵⁾。この報告では、感染の影響が軽かった豚は14～21日後に中和抗体が上がりかけており、中和抗体が感染重度で上がらず、感染軽度で上がるという現象は野外農場でも確認されています。中和抗体の出現がないか遅れば終息に向かう時期が遅れ、感染はさらに重度になることが容易に推測できます。

PCV2は免疫細胞で感染するだけに、感染免疫の獲得は他のウイルス疾病ほど単純ではないようです。結論としては、免疫獲得の観点で、感染後35日間をどうやって平穩に過ごさせるかと考えておいてよいでしょう。平穩にして中和抗体が上がりさえすれば、おそらくはその後のPCV2は怖くないのではないかと想像を逞しくしているところでは。

中和抗体を上げるために

繰り返しになりますが、PCV2の感染を重度にしないことです。といってもつかみどころがないお答えですいません。具体的に実行するとすれば、感染の程度を定量的PCRで判定し、中和抗体で結果を追いかけてながら、本誌15号でご紹介したPCV2対策4つの鉄則及びMadecの20項目を実行し、ワクチン接種やPCV2以外の野外感染の免疫刺激をできるだけ少なくして、効果を検証していくのが現状ではベストと考えられます。

ただ、残念ながら、定量的PCRも中和抗体価測定も普及していないのが一番の難点です。ウイルス抗体価が低くばらつくことも間接的に重篤度の傾向をつかむ材料になるかもしれません。抗体価とPMWS様症状とセットで判断すれば考察の正確さは上がると予想します。これらは、現段階では筆者の個人的なアイデアでしかありません。検証データが整理できたら改めて紹介させていただきます。

表1 PCV2感染に対するワクチン接種(免疫刺激)の影響

著者	供試豚			感染後 診断まで の日数	免疫刺激		変化の有無		
	感染 日齢	免疫刺激 日齢	診断 日齢		抗原	アジュバント	PMWS 再現	PCV2 量増加	リンパ球 減少
Krakowkaら ⁽¹⁾	1	3,7	14	13	KLH	ICFA	○	○	○
	3	7	35	32	Mhyo	鉱物油	○	○	○
Krakowkaら ⁽²⁾	3	7	35	32	Mhyo	ICFA	○	○	○
	3	7	35	32	KLH	ICFA	○	○	○
Ladekjaer- Mikkelsenら ⁽³⁾	21	21	56	35	KLH	ICFA	×	×	—
Allanら ⁽⁴⁾	35	42	67	32	PRRS生	—	×	—	○
Opriessnigら ⁽⁵⁾	70	49,69	92	22	App・Mhyo	鉱物油	×	△	△
	70	49,69	104	34	App・Mhyo	鉱物油	×	○	○
Hooglandら ⁽⁶⁾	42	28,42	63	21	Mhyo	鉱物油	×	○	○
	42	28,42	63	21	Mhyo	CVP	×	○	○
	42	28,42	63	21	Mhyo	アルミゲル	×	○	○
	42	28,42	77	35	Mhyo	鉱物油	×	○	○
	42	28,42	77	35	Mhyo	CVP	×	×	×
	42	28,42	77	35	Mhyo	アルミゲル	×	×	×
Resendesら ⁽⁷⁾	63	63	133	69	—	鉱物油	×	×	×

○;免疫刺激しない対照群に対し有意差あり

×;免疫刺激しない対照群に対し有意差なし

△;免疫刺激しない対照群も同等に影響がみられた

—;実施せず

KLH;研究でよく使用される抗原蛋白の一種

ICFA;研究でよく使用されるオイルアジュバント「フロイントの不完全アジュバント」

Mhyo;Mycoplasma hyopneumoniae

PRRS生;豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス生ワクチン

App・Mhyo;Actinobacillus pleuropneumoniaeとMhyoの混合ワクチン(オイルアジュバント)

CVP;カルボキシビニルポリマー

参考文献

- (1) Krakowkaら, Vet. Pathol., 38, 31-42, 2001
- (2) Krakowkaら, AASV, 259-261, 2005
- (3) Ladekjaer-Mikkelsenら, Vet. Microbiol., 89, 97-114, 2002
- (4) Allanら, Zoonoses Public Health, 54, 214-22, 2007
- (5) Opriessnigら, Vet. Pathol., 40, 521-9, 2003
- (6) Hooglandら, 18th IPVS, 97, 2004
- (7) Resendesら, Vet. Res., 35, 83-90, 2004
- (8) Kyriakisら, J. Comp. Path., 126, 38-46, 2002
- (9) Opriessnigら, 18th IPVS, 96, 2004
- (10) Meertsら, J. Interferon Cytokine Res., 25, 684-93, 2005
- (11) Shibataら, J. Vet. Med. Sci., 65(3), 405-8, 2003
- (12) 長尾ら, 第132回日本獣医学会学術集会抄録, 2001
- (13) Okudaら, J. Vet. Diagn. Invest., 15, 107-14, 2003
- (14) Pogranichnyyら, Viral Immunol., 13(2), 143-53, 2000
- (15) Meertsら, BMC Vet. Res., 2(6), 2006