

PRRSウイルス感染と免疫応答の特徴

はじめに

豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス(PRRSV)に感染すると肺胞マクロファージ(AM ϕ)が侵されて肺炎になりやすくなるということはよく知られています。感染する細胞がM ϕ という免疫細胞に感染することで普通のウイルス感染と異なる免疫反応になることも問題を複雑にしている大きな要因のようです。実際の農場では、サーコウイルス2型(PCV2)の感染も免疫細胞で起こっており、両横綱を親玉にして様々な病原体の複合感染となっています。こういう病態は、何が原因で何が結果か細かく整理していかないと本質を見誤りそうな気がしてなりません。「原因は両横綱でそれ以外は二次感染」と言い切れるほど単純ではなさそうな気がします。

PRRSに絞っていえば、PCV2感染がない日齢でもPRRSVによるとと思われる被害が確認されており、また、ワクチンが市販されているにも関わらず、満足いくレベルでうまくいっているとは言いがたい状況です。今回は、PRRSV感染の影響と免疫獲得の本質について考えてみたいと思います。PRRSVの免疫への影響の研究はまだ十分に解明されていない内容であり、「(PRRSVの)免疫応答」は難解ですが、しばらくおつき合ください。

PRRSVの標的細胞と感染の影響

PRRSVの主な標的細胞はAM ϕ です⁽¹⁾。AM ϕ は、肺に常駐し侵入してくる異物や老廃物を食べて肺胞内をきれいな状態に保つ働きがあります。従って、AM ϕ が死滅・機能低下すると異物が侵入しやすくなり、また老廃物が蓄積して、呼吸器疾患になりやすくなることは容易に想像できます。実際に、AM ϕ がPRRSVに感染すると、細菌の貪食が増進するのは感染2時間後までで、その後は次第に低下、感染7日目からAM ϕ 細胞内の“消毒剤”である活性酸素の産生が低下し、9日目には細菌がAM ϕ の細胞の中に生きた状態で蓄積され、本来の機能を果たさないようです⁽²⁾。

PRRSVは血中でも単球(M ϕ の前身)に感染します。M ϕ を含めた単球系細胞は異物を食べて殺すだけでなく、異物をさらし首にしリンパ球に伝令(抗原提示)して、また、裏で手を回して(いくつかのサイトカイン*を分泌して)他の白血球を活性化したり炎症を促進したりして組織的・効率的に一気に排除するような特異免疫反応の起点になっています。PRRSVに感染するとそれが機能不全に陥るのです。

PRRSV感染の免疫応答への影響

やや専門的になりますが、PRRSVに感染すると結果として、(1) 単球系からインターフェロン(IFN) α *がほとんど出てこない(免疫反応のアクセルを踏まない状態。結果としてリンパ球のT細胞応答が刺激されない)⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾。

- (2) 感染直後IFN γ *分泌細胞が少ない・出現が遅い⁽⁶⁾。オーエスキー病生ワクチンが接種4-5週後に末梢血単核球(PBMC)100万個あたり400個以上になるのに対し、PRRS生ワクチンの場合、50個ぐらいうろウロしています。400個以上になるのは感染32週後で、ずいぶん遅く驚きです。この数がいくつ以上あればいいかについては十分な根拠となる答えがありませんが、この研究者は「PBMC100万個あたり150個以上でPRRSVの自然感染による流産が起こらなかった」とコメントしています⁽⁶⁾。150個で線引きするとすれば、50個前後はまだ(免疫不十分)と評価できます。
- (3) 免疫反応にブレーキをかけるインターロイキン(IL)10*が感染初期から多く分泌される(細胞性免疫誘導が減弱・遅延)が14日目には低下する⁽⁷⁾。
- (4) IL2・IL4*応答はないか極めて低い(上記のT細胞応答抑制の影響で細胞性免疫誘導が遅れる・低くなる)⁽⁶⁾。
- (5) 中和抗体は出現が遅い・低い(他のウイルス感染では感染2週後に十分上がるが、PRRSVでは感染8週間後に出現)⁽⁶⁾⁽⁷⁾。
- (6) 中和以外の抗体は早期にしかも高く上がる(感染1~2週後に上がる)⁽⁶⁾⁽⁷⁾。中和抗体とそれ以外の出現時期がなぜ違うかは今のところ謎です。

などの現象が現れます。推測ですが、PRRSV感染で単球系細胞がやつつけられるので、IL1、IL12分泌も低下しているかもしれません。PRRSV感染で他の病原体の免疫応答に対して問題になるほど影響しないようです(むしろ他の感染・ワクチン注射後の液性免疫応答はよくなるとの報告もあります)⁽⁸⁾。

話をややこしくした感を否めませんが、要するにPRRSV感染では他のウイルス感染と異なり、免疫応答のアクセルが開かず、ブレーキが踏まれて免疫(特に細胞性免疫)が早期にできあがらないのが特徴のようです。

加えて、PRRSVに感染すると、グラム陰性菌の細胞壁成分であり毒性があるリポ多糖(LPS)と結合する蛋白が多く発現するため、グラム陰性菌による二次感染の影響を受けやすくなると考えられます⁽⁹⁾。LPS結合蛋白が最も多くなるのは、PRRSV感染細胞数とほぼ重なる9~10日目で、感染20日後には激減するので「PRRSV感染は概ね3週間が勝負」「ケアが最も必要なのは感染10日目前後」と覚えておいてかまわないでしょう。

PRRSVと他の病原体との相互作用

PRRSVによる被害は、単独感染ではほとんどなく、複合感染が圧倒的に多いようです。複合感染を想定して、感染実験がいくつか報告されていますので、ポイントだけかいつまんで紹介致します。

(1)LPSとの相互作用

PRRSV感染でLPSとくっつく蛋白が発現されるようになり、グラム陰性菌にひっつきやすくなることで肺炎がひどくなる可能性があります。実際に、PRRSVとLPSを同時に暴露すると、それぞれ単味の暴露より重度な呼吸器症状が再現されています⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。PRRSV陽性のほこりっぽい豚舎はそれだけで損をしているかもしれません。湿度の低い、乾燥しがちな豚舎も然りです。

(2)*Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhp)との混合感染

強毒PRRSVの単独感染では血中感染ウイルス量はほどほどなのが、2か月齢豚ではMhpと混合感染すると劇的に多くなります⁽¹²⁾。また、Mhpとの混合感染により、PRRS肺病変の経過が長くなるとの報告もあります⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。このときMhp病変も混合感染でひどくなります。PRRSV単独感染ならIL10は2週間以下火になります⁽⁷⁾が、Mhp混合感染で28日後も高くなっています⁽¹⁴⁾ので、Mhp混合感染が何らかの免疫調節に関わってIL10を分泌させ、PRRSの発症経過も長くなったと推測されます。もともと日本国内の農場では、PRRSVは離乳舎、Mhpは肥育舎の病気であり、この組合せの混合感染はほとんどありません。ただし、Mhpの代わりに*Mycoplasma hyorhinis* (Mhr)がよく分離されます。Mhrは常在菌で単独では病原性はないとされていますが、Mhpと同じ理屈でPRRSの増悪因子になっているのかもしれませんが。離乳舎のMhrのクリーニングでどうなるか、です。

(3)*Bordetella bronchiseptica* (Bb)との混合感染

野外農場でBbによる肺炎の事例は多くはありませんが、3週齢の子豚にPRRSVとBbを混合感染させてみると、PRRSV混合感染で萎縮性鼻炎はひどくはならなかったものの、それぞれ単独感染に比べ境界明瞭な肝変化病変(肺硬化)がひどくなり、増体重にも影響が出ています⁽¹⁵⁾。

(4)*Salmonella Choleraesuis* (SC)との混合感染

混合感染の実験で「それぞれの単独感染では何ら症状はなかったが、混合感染で、発育不良、被毛粗剛、呼吸困難、下痢がみとめられた」と報告されています⁽¹⁶⁾。葉で仮想ストレスを加えるとさらに重症になり、病原体の増殖・排泄が多く・期間が長くなります。SCの発生報告はBbよりは多いですのでご注意ください。

(5)インフルエンザウイルスとの混合感染

PRRSV感染後、他のウイルス二次感染に与える影響がどれくらい持続するかのヒントが豚インフルエンザウイルス(SIV)の混合感染の実験にあります⁽¹⁷⁾。PRRSVを先に感染させて、3、7、14日後にSIVを感染させ、発熱・増体重が観察されていますが、発熱・増体ともに最もひどかったのが7日間隔でした。14日間隔の場合、41℃以上の発熱はなく、SIV接種後の増体重抑制も軽度で、PRRSV感染後2週間もすればウイルス二次感染の相乗作用は少なくなる、と考えてよさそうです。

(6)レンサ球菌との混合感染

PRRSV感染は、レンサ球菌に対する感受性を高めるそうです。PRRSV弱毒株でも鼻内接種するとレンサ球菌に対する感受性を高め、症状を増悪すると報告されています(増悪の程

度は強毒ほどではない)⁽¹⁸⁾。

対策関連の話題をひとつ。PRRSVとレンサ球菌の混合感染予防に、3種類の抗生剤(38日齢から3日連投)、PRRS生ワクチン(15日齢1回)、レンサ球菌不活化ワクチン(12・26日齢の2回)の効果が試験されています⁽¹⁹⁾。攻撃日齢は、PRRSVが30日齢、レンサ球菌が37日齢です。この条件で、最も効果があったのがセフチオフル(エクセネル)の注射で、PRRS生ワクチンは残念ながら全く効果がありませんでした。前段落と合わせて、PRRS生ワクチンがレンサ球菌の感受性を高めた影響かもしれません。

そのほか、PCV2との混合感染がありますが、後日紹介する機会があると思います。

PRRSワクチンの免疫応答

生ワクチンでは、基本的に野外感染と同じ免疫応答になります。すなわち、ELISA抗体は早期に上がるが、中和抗体は接種8週後以降に若干顔を出す程度です。また、細胞性免疫応答は、IFN γ の分析結果から接種3週後に若干の応答があるものの、高くなるのは接種18週以降になります。その意味で候補豚の馴致期間は、本来は4か月くらい必要かもしれません。

3週間間隔で生ワクチンを2回接種すると、接種2週間後のIFN γ 産生細胞は1回目より2倍程度になります⁽⁶⁾。野外ウイルスを用いた2回接種でも、「細胞性免疫能は1回目より2回目の方が早く高く応答した」とあります⁽²⁰⁾。これらは、ワクチンによる緊急避難的な対応の場合、2回接種が勧められる根拠になっています。

不活化ワクチンでは短期間(2回目9日後)で有意なIFN γ 応答があるようです⁽²¹⁾。実際にどれくらいの疾病予防効果があるかはわかりませんが、不活化ウイルス抗原が単球系細胞をやっつけないメリットは案外大きいかもしれません。今後の新しいワクチンに期待したいところです。

最後に

以上、PRRSVに対する免疫応答の特徴を書き連ねましたがPRRSV特有の「感染初期の免疫応答低下」を補正する薬は残念ながらまだありません。PRRSV感染免疫獲得だけを考えれば免疫応答のアクセラであるIFN α 、IFN γ 、IL1、IL2、IL12などが候補ですが、炎症を一気に進めてしまって症状が一時的に悪化することも考えられます。さらに、PCV2感染との相互作用も増長する可能性を否定できませんので、慎重に進めるべきでしょう。

現状でできることは、PRRSVの感染機会を減らす処置(オールイン・オールアウトなど)や二次感染予防などです。二次感染はPRRSV感染の免疫調節にも関わっているかもしれませんが、PRRSVの感染極期だけでなく、予防が必要かもしれません。農場の病態を理解しながら進めてください。

* サイトカイン

細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報伝達をするものをいう。免疫、炎症に関係したものが多い。単球系細胞が産生するサイトカインは、IL1、IL8、L12、IFN α 、TNF α などがある。ちなみにT細胞は、IL2、IL4、IL6、IL10、IFN α 、IFN γ などを産生する。

IFN α ;白血球、上皮・線維芽細胞が産生し、抗ウイルス活性、単球のIL12産生などを刺激する。

IFN γ ; T(Th1)細胞、NK細胞などが産生し、M ϕ 活性化、Th2細胞の増殖抑制に働く。

IL2; T細胞が産生し、リンパ球を活性化、M ϕ を刺激する。

IL10; T細胞が産生し、Th1細胞のサイトカイン合成を阻害する→Th2細胞に誘導、B細胞の活性化。

IL12; 単球が産生し、T細胞をTh1細胞に誘導する(Th1細胞はIL2、IFN γ などを産生し、細胞性免疫をプラスに操る)。

参考文献

- (1) 豚病学第4版
- (2) Solanoら, Can. J. Vet. Res., 62, 251-6, 1998
- (3) Buddaertら, Adv. Exp. Med. Biol., 440, 461-7, 1998
- (4) Changら, Vet. Microbiol., 108, 167-77, 2005
- (5) Chareerntanakulら, Viral Immunol., 19(4), 646-61, 2006
- (6) Meierら, Virology, 309, 18-31, 2003
- (7) Diazら, J. Gen. Virol., 86, 1943-51, 2005
- (8) Drew, Vet. Res., 31, 27-39, 2000
- (9) Guchtら, Viral Immunol., 18(1), 116-26, 2005
- (10) Labarqueら, Proceedings of the 17th IPVS, 2002
- (11) Guchtら, J. Clin. Microbiol., 41(3), 960-6, 2003
- (12) Choら, Am. J. Vet. Res., 67(3), 489-93, 2006
- (13) Thackerら, J. Clin. Microbiol., 37(3), 620-7, 1999
- (14) Thanawongnuwechら, Clin. Diagn. Lab. Immunol., 11(5), 901-8, 2004
- (15) Brockmeierら, Am. J. Vet. Res., 61(8), 892-9, 2000
- (16) Willsら, Vet. Microbiol., 71, 177-92, 2000
- (17) Reethら, J. Vet. Med. B, 48, 283-92, 2001
- (18) Thanawongnuwechら, Vet. Pathol., 37, 143-52, 2000
- (19) Halburら, J. Clin. Microbiol., 38(3), 1156-60, 2000
- (20) Molitorら, Vet. Microbiol., 55, 265-76, 1997
- (21) Pirasら, Viral Immunol., 18(2), 381-9, 2005