

2019年3月29日(金)

第I会場

シンポジウム

[S3-01_02] 日本畜産学会第125回大会・家畜感染症学会企画シンポジウム「牛白血病ウイルス制御に向けた取り組み～過去と現在の取り組みから最新の研究まで～」

13:30～15:50 第I会場(8号館8301講義室)

[S3-01] 牛白血病の防疫対策

○泉對博 (日本大学 生物資源科学部 獣医学科)

[S3-02] Reverse vaccinology手法を用いた新規牛白血病ワクチンの開発

○間陽子 (国立開発法人理化学研究所 開拓研究本部)

第V会場

シンポジウム

[S2-01_03] 日本畜産学会第125回大会企画シンポジウム「動物共生科学の創生による、ヒト健康社会の実現」

13:30～15:50 第V会場(8号館8401講義室)

[S2-01] ヒトとイヌの共生を支える社会認知能力

○菊水健史 (麻布大学 獣医学部)

[S2-02] 比較病理学から考えるAAアミロイド症の病理発生機序

○上家潤一 (麻布大学 獣医学部 病理学研究室)

[S2-03] ヒトと動物の共生社会におけるアレルギー研究

○阪口雅弘 (麻布大学 獣医学部)

シンポジウム

[S3-01_02] 日本畜産学会第125回大会・家畜感染症学会企画シンポジウム 「牛白血病ウイルス制御に向けた取り組み～過去と現在の取り組みから最新の研究まで～」

2019年3月29日(金) 13:30～15:50 第1会場 (8号館8301講義室)

日本畜産学会第125回大会・

家畜感染症学会企画シンポジウム

「牛白血病ウイルス制御に向けた取り組み
～過去と現在の取り組みから最新研究まで～」

日 時: 2019年3月29日(金) 13:30～15:50

場 所: 第1会場 8号館3階8301講義室

主 催: 家畜感染症学会

牛白血病ウイルス(BLV)は、牛に致死性の地方病性牛白血病を引き起こすウイルスで、国内の感染率は30～40%と非常に高いです。北欧等では摘発淘汰により、感染牛を排除し、BLV清浄国となっている国が存在しますが、日本のように高い感染率では、摘発淘汰は困難です。そこで、今後日本がBLV感染制御をどのように行っていくかについて、過去の教訓から現在の取り組み、今後の対策に向けた研究について2名の先生をお招きしてご講演いただきます。皆様のご参加と活発なご議論をお待ちしております。

1. S3-01 「牛白血病の防疫対策」

泉 對 博 (日本大学生物資源科学部 獣医学科 教授)

BLV清浄国である北欧等の過去の成功した対策から、現在の日本の現状や諸外国のBLV感染状況を紹介します。また、BLVの感染制御に重要な伝播経路などBLVの基礎的な情報も交え、BLVについてのこれまでの知見を紹介します。

2. S3-02 「Reverse vaccinology手法を用いた新規牛白血病ワクチンの開発」

間 陽子 (国立開発法人理化学研究所 開拓研究本部)

産業動物の感染症制御に最も効果がある方法のひとつがワクチンである。しかし、BLVに対するワクチンは現在ない。そこで、BLVに対するワクチン開発に向けた取り組みについて、BLVの基礎的な研究を交えて紹介する。また、BLVの最新研究を交えて、今後の対策についても紹介する。

[S3-01] 牛白血病の防疫対策

○泉 對 博 (日本大学 生物資源科学部 獣医学科)

[S3-02] Reverse vaccinology手法を用いた新規牛白血病ワクチンの開発

○間 陽子 (国立開発法人理化学研究所 開拓研究本部)

(2019年3月29日(金) 13:30 ~ 15:50 第I会場)

[S3-01] 牛白血病の防疫対策

○泉對博 (日本大学 生物資源科学部 獣医学科)

牛の白血病には、牛白血病ウイルス(BLV)の感染によって発症する成牛型(地方病型)と原因不明の散発型に分けられ、散発型はその発病様式により、子牛型、胸腺型、皮膚型に細分されている。成牛型白血病が牛に発症する白血病の大部分を占めており、BLV感染後3~4年あるいはそれ以上の潜伏期間を経て発症することが多いので主に成牛が発症するが、2か月齢の新生仔牛の発症例もある。日本国内における牛白血病の発生状況は、2000年以前は年間約200頭前後であったが近年増加する傾向があり、2004年は500頭を、2008年は1000頭を、平成2012年は2000頭を超え、2017年には3000頭を超える発症が報告されている。BLV感染牛の年間発症率は0.3%以下(多い場合でも、100頭のBLV感染牛を飼育している農家で3年に1頭ぐらいの割合で発症)と考えられる。この事は国内におけるBLV感染牛の増加を示しており、2009年~2011年にかけて農水省が行った全国調査では、BLVの国内浸潤は乳用牛で約40%、肉用牛で約30%、感染農場の割合は酪農場で約80%、肉用牛農場で約70%でありとなっている。

BLVの伝播様式は不明な点が多いが、垂直、水平の両伝播様式が考えられる。卵や精子がBLVに感染しているという報告はなく、精液を介しての垂直伝播や感染牛から得た受精卵を介してのBLV伝播は、感染白血球の混入がない限り考えられない。また、BLV感染牛から得た卵を用いた体外受精胚移植は、借り腹牛がBLV陰性であれば必ずBLV陰性牛が誕生すると報告されている。従って、遺伝的に優良なBLV感染牛は、BLV陰性牛を仮腹牛に使用して受精卵移植で子孫を残し、BLV感染牛から生まれた仔牛はすみやかに親から離し、凍結した陽性牛の初乳を与え、通常乳は陰性牛のものを与えて飼育することが推奨される。

以前は、輸血や、直腸検査、除角、汚染注射針の使用や、小型ピロプラズムの発病防御のための輸血が本疾病の伝播要因となったことは否定できないが、家畜衛生教育の徹底によりこのような人為的感染はなくなっている。従って現時点におけるBLVの主な水平感染は、アブなどの吸血昆虫による機械的伝播と考えられる。牛白血病のワクチンは開発されていないため、BLV感染の機会をなくしていくことで本疾病の防除をしなければならぬ。フリーストールによる飼育の普及が白血病発症牛の増加に関連していることより、この飼育形態がBLVの水平感染を拡大したことは明らかだと思いが、飼育の効率化や経済性を考えると中止することはできない。BLVはリンパ球中に遺伝子の状態で存続するため、感染初期の短期間は通常の伝染病と同様な水平感染が起こる可能性があるが、抗体上昇後の感染は感染リンパ球の伝播による。つまり感染が成立するのは血液が乾燥する前のリンパ球が生存している間だけであり、節足動物内で増殖するアルボウイルスと比較して伝播力は弱い。従って水平感染を防ぐには、定期的に全頭の血液検査を実行してBLV感染牛を検出し、特に末梢白血球中にBLV感染リンパ球を高率に保有する牛を摘発する必要がある。この種の感染牛の検出には遺伝子量を定量できるReal time PCRが使用できる。感染源となりやすい牛は優先的に淘汰するとともに、陽性牛が少ない農場は淘汰を、多い場合は陰性牛と分離し、両者が接触する機会をなくし、感染牛の増加を防ぐ方策を実施する。そして「新生仔牛をBLV感染牛にしない」という方針で、世代交代により徐々に清浄化を進めて行く方法が現実的である。BLVの水平感染は未知の様式が存在すると思われ、現時点では水平感染を完全に制御する対策はない。しかし現在わかっていることを最大限に活用することで、BLVの汚染拡大は制御できると思う。

(2019年3月29日(金) 13:30 ~ 15:50 第I会場)

[S3-02] Reverse vaccinology手法を用いた新規牛白血病ワクチンの開発

○間陽子 (国立開発法人理化学研究所 開拓研究本部)

牛感染症で全国的に問題視されている疾患として、地方病性牛白血病(EBL)・牛乳頭腫症・乳房炎・下痢症・ウイルス性肺炎などの感染症があげられるが、その多くはワクチン療法により大きな効果を上げている。しかし、EBLは未だワクチンが開発されておらず、隔離淘汰も難しいことから対策が非常に困難となっている。

EBLは、牛白血病ウイルス（BLV）により誘発されるウシの悪性Bリンパ腫である。EBLには有効な治療法はなく、一度発症すると必ず死の転帰をとることから畜産界に与える打撃は深刻である。さらに、BLV感染により乳房炎発症率の上昇、乳量・産肉および繁殖能力の著しい低下、空胎期間の延長、長命性の減少といった深刻な経済被害をもたらされていることが明らかとなった。平成21～23年度に行われた全国調査によると、抗体陽性率は6ヶ月齢以上の乳用牛で40.9%、肉用繁殖牛で28.7%に達し、BLVの感染および発症率は全国的に上昇の一途をたどっており被害は拡大する一方である。しかしながら、牛白血病の清浄化対策として最も有効な方法である、感染牛の“摘発・淘汰”を、我が国で実施した場合、費用が膨大になるだけでなく経済的損失は極めて大きい。そこで、ワクチンによる感染予防や発症抑制等が強く望まれており、これまでに不活化ワクチン、サブユニットワクチン、組換えワクシニアウイルスワクチン、ペプチドワクチン、DNAワクチン、弱毒化ワクチンなど様々な観点から牛白血病ワクチンの作製が試みられてきたが、個体差が問題となり、未だ実用化されていない。

そこで、我々は牛白血病の疾患感受性の個体差が生じる原因遺伝子を長年解析してきた結果、主要組織適合遺伝子（MHC）クラスIIのアリルが強く病態進行と相関する事を突き止め、BLV体内ウイルス量を上昇させ、白血病発症を促進する「感受性アリル」と、逆の効果を持つ「抵抗性アリル」を見出した。これらのMHCクラスIIアリルがコードしているMHCクラスII分子は、プロセッシングされた外来抗原由来ペプチドをペプチド収容溝に結合し、CD4陽性T細胞に提示することで液性免疫や細胞性免疫を惹起する機能を有している、免疫誘導のトリガーとなる分子である。このクラスII分子のペプチド収容溝は極めて高い多型性を有しており、個体によって結合しやすいペプチドの種類や結合親和力が異なる事が免疫応答の個体差を誘発している。

我々はこの、特定のMHCクラスII分子を有するBLV感受性個体に最適なワクチン抗原を設計することで、最も牛白血病感染の被害を強く被る感受性牛に効果のあるワクチンを開発するために、in silicoモデリング技術やナノ粒子による、ドラッグデリバリーシステムなどを駆使した新世代のワクチン開発に挑戦し、感受性牛の体内ウイルス量の上昇が抑制効果および病態進行抑制効果を有するペプチドワクチンの開発に成功した。さらに、国際的視野を取り入れた、DIVAシステムによる感染牛とワクチン牛を識別する戦略、より強力な免疫誘導が期待されるウイルス様粒子（VLP）ワクチンの開発に着手し、牛白血病の世界初のワクチン開発に向けて日々挑戦を続けている。

シンポジウム

[S2-01_03] 日本畜産学会第125回大会企画シンポジウム「動物共生科学の創生による，ヒト健康社会の実現」

2019年3月29日(金) 13:30～15:50 第V会場 (8号館8401講義室)

日本畜産学会第125回大会企画シンポジウム

「動物共生科学の創生による，ヒト健康社会の実現」

日 時：2019年3月29日（金）13:30～15:30

場 所：第X会場 8号館8041講義室

本学の「動物共生科学の創生による，ヒト健康社会の実現」がH28年度文部科学省「私立大学ブランディング事業」に採択されました。本事業は、『ヒトと動物の共生システム』を科学的に解明し，その成り立ちを介してヒトの健康社会の実現に貢献することを目的とするものです。この目的のために，ヒトと動物における①認知的インタラクション解析②共進化遺伝子の同定③微生物クロストークの3つのテーマを設定し，各テーマごとに研究プロジェクトを形成し，合計14の研究プロジェクトが有機的に連携を取りながら研究をすすめています。本シンポジウムではこの3つのテーマからそれぞれ3名の先生をお招きしてご講演いただきます。ヒトとイヌが共生の場面でどのような認知能力を介してつながるのか，その認知能力の形成における不安やストレス応答を軽減させるオキシトシンの役割について，アミロイド線維形成能の高いSerum Amyloid A(SAA)を介したヒトを含めた哺乳類に共通するAAアミロイド症の病理発生機序について，ペットを乳児期に飼育すると学童期のアレルギー罹患率が低いことが報告され，その機序としてペットの細菌叢がヒトのアレルギー発症抑制に関与する可能性について，ご紹介します。皆様のご参加と活発なご議論をお待ちしております。

1. S2-01 「ヒトとイヌの共生を支える社会認知能力」

菊水健史（麻布大学獣医学部 教授）

2. S2-02 「比較病理学から考えるAAアミロイド症の病理発生機序」

上家潤一（麻布大学獣医学部 准教授）

3. S2-03 「ヒトと動物の共生社会におけるアレルギー研究」

阪口雅弘（麻布大学獣医学部 教授）

[S2-01] ヒトとイヌの共生を支える社会認知能力

○菊水 健史（麻布大学 獣医学部）

[S2-02] 比較病理学から考える AAアミロイド症の病理発生機序

○上家 潤一（麻布大学 獣医学部 病理学研究室）

[S2-03] ヒトと動物の共生社会におけるアレルギー研究

○阪口 雅弘（麻布大学 獣医学部）

(2019年3月29日(金) 13:30 ~ 15:50 第V会場)

[S2-01] ヒトとイヌの共生を支える社会認知能力

○菊水 健史 (麻布大学 獣医学部)

イヌは飼い主を特別視し、慕い、そのまれなる忠誠心をもって、飼い主との特別な関係を構築する。世界にはさまざまな動物が存在するが、イヌほどヒトに近く、親和的に、そしてあうんの呼吸とともに生活できる動物はほかにはいない。それを支える認知機能が明らかとなってきた。イヌはオオカミと比較し、ヒトからの視線や指さしによるシグナルを読み取る能力が長けていること、そしてその能力が進化の過程で獲得してきた能力であった。興味深いことに、このようなヒトとのやり取りの能力は、ヒトと近縁であるチンパンジーでは困難である。故、イヌはヒトとの生活を共にすることで、この能力を獲得したと考えられる。それだけではない。イヌはヒトと視線を介して理解し合えるだけでなく、絆の形成も可能となった。イヌが飼い主と見つめ合うことで、お互いにオキシトシンが分泌された。イヌとの触れ合いや視線によるコミュニケーションが飼い主のオキシトシン分泌量を上昇させることから、オキシトシンという分子で飼い主とイヌがつながったと言える。それはイヌがヒトとともに歩いてきた3万年以上も続くヒトとイヌの共進化の賜物といえるだろう。

一方、イヌとの暮らしがもたらすヒトの心身への効果は、小児アレルギーの抑制、うつ病や不安症の改善、自閉症児の症状回復、認知症の改善など、枚挙に暇がない。しかし、イヌとの生活がなぜヒトの心身に医学的恩恵をもたらすかのメカニズムは不明である。最も有力な候補分子として上記のオキシトシンがあげられる。オキシトシンは不安やうつ病、ストレス応答を軽減させ、過剰な自律神経系の興奮を抑える効果を持つ。社会性に障害を抱える自閉症児への症状改善効果も知られている。また、脊髄後根神経節に作用し鎮痛効果をもつことや、免疫系に作用して抗炎症作用を示すこと、更に外傷に対する治癒促進効果も併せ持つ。今回、ヒトとイヌが共生の場面でどのような認知能力を介してつながるのか、そしてそこにおけるオキシトシンの役割を紹介する。

(2019年3月29日(金) 13:30 ~ 15:50 第V会場)

[S2-02] 比較病理学から考える AAアミロイド症の病理発生機序

○上家 潤一 (麻布大学 獣医学部 病理学研究室)

Amyloid A (AA) アミロイド症は、Serum Amyloid A(SAA)がアミロイド線維として全身臓器に沈着する疾患である。ヒトでは関節リウマチ患者の15%に発生し、予後不良因子と考えられている。AAアミロイド症の病理発生機序として、高濃度血中SAAがアミロイド線維を形成するという病理発生機序が広く受け入れられている。しかし、血中SAAが高値を示すにも関わらず、アミロイド沈着が生じない患者が存在する。また、動物ではAAアミロイド症の発生頻度は動物種間で著しく異なり、家禽や牛では頻発し、豚では非常に稀な疾患である。このような個人差、動物種差は、血中SAA濃度の上昇以外の因子を介したAAアミロイド症の病理発生機序を示唆するが、未だ明らかにされていない。

麻布大学の豚病臨床センターにおいて、世界で4例めの豚AAアミロイド症を経験し、報告した。本例は連鎖球菌感染が認められ、肝臓、腎臓、脾臓にAAアミロイド高度に沈着しており、連鎖球菌感染症に伴うAAアミロイド症と診断された。この症例に沈着しているアミロイド構成タンパク質を質量分析で同定したところ、野生型SAAと高いアミロイド形成を示す変異型SAAの2種類のSAAから構成されていることを見出した。興味深いことに、豚の野生型SAAはアミロイド線維を形成しない。ところが、変異型SAAが形成したアミロイド線維を野生型SAA溶液に加えると、野生型SAAのアミロイド線維形成が誘導された。これらの結果から、変異型SAAによる野生型SAAのアミロイド線維化誘導が豚のAAアミロイド症発生に関与していることが示唆された。つまり、プリオン病などで知られている、アミロイド線維が他のアミロイド前駆タンパク質をアミロイド化するSeeding現象が、AAアミロイド症でも生じている可能性がある。豚以外に、犬、猫、牛、山羊のAAアミロイド症の沈着アミロイドを同様に質量分析したところ、いずれの動物種でも2種類のSAAが沈着しており、豚と同様の病理発生機序が示唆される。

ヒトのAAアミロイド症ではどうだろうか？ヒトには5種類のSAA isoformが知られている。ヒトAAアミロイド症

で優位に沈着する SAA の isoform が既に報告されているが、不思議なことに日本とヨーロッパからの報告では、それぞれ異なる種類の isoform が沈着するという研究結果が示されている。我々は日本人の AA アミロイド症患者から抽出した沈着アミロイドについて、質量分析法を用いて含まれる SAA isoform を解析したところ、全ての症例で特定の2種類の SAA isoform を検出した。このことから、ヒトにおいても特定の SAA isoform による seeding 現象が予想される。本発表では、アミロイド線維形成能の高い SAA を介した、ヒトを含めた哺乳類に共通する、AA アミロイド症の病理発生機序を紹介する。

(2019年3月29日(金) 13:30 ~ 15:50 第V会場)

[S2-03] ヒトと動物の共生社会におけるアレルギー研究

○阪口 雅弘 (麻布大学 獣医学部)

ヒトと動物は同じ環境で生活をするため、スギ花粉やダニ (ハウスダスト) のようなアレルゲンに暴露され、同様のアレルギー疾患を呈する。また、動物自身がアレルゲンとなる場合があり、ヒトに対して動物アレルギーを呈することも分かっている。さらにイヌやネコなどのペットにおいてはヒトと密接な接触があるため、ペットに存在する細菌叢がヒトの免疫系に影響する (微生物クロストーク) 可能性が指摘されている。

1. ヒトも動物も同様のアレルギーになる

ヒトも動物も同じ環境中で生活するため、同じアレルゲンに暴露され、同様のアレルギー疾患を示すことが分かっている。スギ花粉症ニホンザルは鼻水、くしゃみ、目のかゆみと人とまったく同じ症状を示す。これはヒト以外の霊長類においてアレルギー疾患の初めての自然発症例であった。ネコにおいてもスギ花粉症が発見された。このネコはスギ花粉シーズンになると、くしゃみ、鼻水といった花粉症の症状を示す。また、イヌのスギ花粉症の存在が確認されたがヒトの場合と異なり、呼吸器症状ではなく、アレルギー性皮膚炎症状を呈していた。ヒトとペットは同じ室内環境で生活するため、ヒトと同様に室内アレルゲンに対するアレルギーを示すことが分かっている。イヌのアトピー性皮膚炎の主な原因アレルゲンは室内環境 (寝具や床ゴミ等) に生息するチリダニ (ハウスダスト・マイト) である。イヌのアトピー性皮膚炎においてアレルゲン IgE 陽性率を調べたところ、室内アレルゲンではハウスダストマイト (ダニ) が最も陽性率が高かった。

2. ヒトは動物に対するアレルギーになる

動物アレルギーは動物がアレルゲンとなり、人が動物に接触する時や飼育されている室内に入るとくしゃみや鼻水などのアレルギー症状が出てくることをいう。家庭内でペットを飼育してこれらの動物に対してアレルギーを起こすことが一般的な動物アレルギーである。また、動物アレルギーは実験動物を扱う従事者や研究者の職業病としてマウス・ラット・ウサギなどの実験動物アレルギーとしてもよく知られている。さらに近年、ペット飼育の多様化により一般家庭でハムスターやマウス飼育が増えており、それに伴うげっ歯類のアレルギーが一般家庭でもみられるようになった。実験動物を扱う研究の増加や最近のアレルギー疾患の増加も影響して実験動物アレルギーの患者数は多くなってきている。さらに実験動物取扱中に咬傷により、アナフィラキシーを起こす事例が実験施設で続発し大きな問題になっている。アドレナリン自己注射器 (商品名: エピペン) で応急的な治療の必要となっている。

3. 動物がヒトのアレルギーを予防する

1999年、Hesselmarらがペット (ネコ、イヌ) を乳児期に飼育すると学童期の気管支喘息罹患率が低いことを初めて報告した。これはペットの飼育がヒトの子供たちの健康を促進していることを示している。その後、ペットの飼育、とりわけ乳幼児期における飼育が、アレルゲンの感作やアレルギーの発症に抑制的に働くとする研究が欧米の有力な研究グループから相次いで報告された。世界中の疫学者やアレルギー研究者が競ってこの説の検証を始め、「ペット飼育がアレルギーを予防する」という説は別の衛生仮説 (hygiene hypothesis) を巻き込んで発達し始めた。そのメカニズムとしてペット由来のアレルギー抑制細菌などが乳幼児の免疫機構に影響を与えるという微生物クロストークが可能性として考えられている。しかしながら、現在、どのようなメカニズムでイヌの細菌がヒトのアレルギーに対して抑制効果を示しているのかは明らかになっていない。