

氏名（本籍）	★ 矢 後 啓 司 （神奈川県）
学位の種類	博士（獣医学）
学位記番号	乙第302号
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	豚のゲタウイルス感染症の研究
論文審査委員	（主査） 教授 清水 武彦 （副査） 教授 田 淵 清 教授 高 橋 令 治

論 文 内 容 要 旨

ゲタウイルスはいわゆるアルボウイルスの一つで、わが国では主としてキンイロヤブカに媒介されて伝播し、豚もかなり高率に感染するが、その発症例は全く知られていなかった。著者は神奈川県下で発生する豚の主要疾病の原因調査に従事してきたが、同腹の初生豚に、顔面の腫脹と神経症状を主とした疾病が集中的に発生し、死亡する症例に遭遇し、その原因がゲタウイルス感染によることを初めて明らかにした。また、抗体調査からみた感染の動向に基づいて、その発生要因についても考察した。

1. 病性鑑定からみた神奈川県下の豚疾病の発生動向

1983～1987年の5年間にわたり、養豚経営上重要な疾病の病性鑑定を行なった。当時、神奈川県では県央地区を中心に16万余頭の豚が繁殖、育成、肥育の一貫経営を軸に飼養されていたが、経営の障害となる疾病としては、急性伝染病は減少し、慢性疾病が増加の傾向にあり、また、異常産に関するもの（10～33%）や哺乳中の子豚に関するもの（17～38%）が多かった。その原因としては、オーエスキー病、ヘモフィルスやパスツレラによる肺炎、大腸菌症、日本脳炎、豚パルボウイルス感染症、伝染性胃腸炎、トキソプラズマ病等が主なものであった。その中で1985年および1987年に、同腹初生豚に集中的に発生した2件の症例がゲタウイルス感染に基因することが確認された。

2. 豚ゲタウイルス感染症の発生の確認

発生状況：1985年10月、藤沢市の兼業養豚場で生まれた1腹12頭の初生豚が生後間もなく元気を喪失し、ふるえ等の神経症状を呈して起立不能にいたり、3日目までに8頭が死亡、残り4頭もかなり重症であったが徐々に回復した（発生症例1）。

また、1987年10月、秦野市の兼業養豚場で1腹、11頭が分娩されたが、うち2頭は死産胎子であった。残り9頭は順調に発育したが生後23日から全頭、顎下部など顔面が腫脹し、ふるえ、歩行異常等の神経症状を示し、翌日2頭が死亡、ひん死の1頭は検査のため殺処分された。残りの子豚は徐々に回復した（発生症例2）。

発生症例1、2とも、母豚と周囲の豚には全く異常は認められなかった。

病理学的所見：発生症例1、2を通じて、皮下の膠様浸潤が目立ったが、他には肺、肝、脾、腎、リンパ

筋等の軽度の水腫性病変以外、特記すべき病変は認められなかった。

原因学的検査所見：発生病例1の死亡子豚5頭の諸臓器および発生病例2の2頭の子豚の諸臓器について細菌学的に検査したが、病原的に意義のある細菌は検出されなかった。次いで、発生病例1の諸臓器（脳、扁桃、肝、脾、腎、腸管）の乳剤および発生病例2の諸臓器（脳、扁桃、肺、肝、脾、腎）の乳剤を、ハムスター由来のHmLu-1細胞培養に接種したところ、検査したどの臓器からも明瞭な細胞変性効果を示す一種のウイルスが検出され、その感染価は発生病例1では $10^{3.0} - 10^{6.25}/g$ 、発生病例2では $10^{2.5} - 10^{4.5}/g$ の範囲であった。

発生病例1および発生病例2から分離されたウイルスは、その細胞変性効果の類似性から同一性状のものと推定され、また、回復血清を用いた中和試験でも区別できなかった。両発生病例の急性期および生残子豚の回復期（発生病例1で53日後、発生病例2では44日後）の血清について分離ウイルスに対する中和抗体価の変動を調べたところ、急性期血清はすべて陰性、回復期血清はすべて陽性（発生病例1では320-490倍、発生病例2では160-320倍）であり、どの豚もこのウイルス感染を経験したことを示した。以上の成績からこれらの発生病例は分離ウイルスの感染によって起こったことが確認された。

3. 分離ウイルスの諸性状

まず、発生病例1および発生病例2の分離ウイルスの物理化学的性状を検査した。メンブランフィルターによる濾過試験（50-100nm）、DNA合成阻害剤（IUDR, 50 $\mu g/ml$ ）の存在下での増殖試験、クロロホルムやエーテルによる不活化試験等の結果から、このウイルスはトガウイルス科のアルファウイルス属に属することが示唆された。各種血球での赤血球凝集性ではpH6.0-6.2の狭いpH域でガチョウ赤血球をよく凝集した（ $10^{7.0}$ TCID₅₀/mlで凝集価128倍）。この結果から、ゲタウイルスの疑いが濃くなったので、その標準株とされるハルナ株との間で交差中和試験を行って、その免疫学的性状を比較した。明瞭な差は認められず、分離ウイルスはゲタウイルスと同定された。

次いで、マウスと子豚に対する病原性を検討した。マウスではとくに日齢と発病との関係を調べた。微量（10 TCID₅₀）の脳内接種で、100%発病するのは3日齢までで、以後発病率は次第に低下し、11日齢接種で50%、13日齢接種では10%、15日齢を過ぎると全く発病しなかった。妊娠マウスに $10^{7.0}$ TCID₅₀のウイルスを腹腔内接種して胎子の感染状況を調べた。胎齢10日までは高率に胎内感染死が起こるようで、産子数が激減した。胎齢10日以後は胎内感染死から胎内感染—生後発病死へと移行し、胎齢16日接種では生後発病死が64%に達し、以後発病死は漸減した（17日齢時接種37%、18日齢時接種7.4%、20日齢時接種7.1%）。感染時の胎齢が発病の重要な条件であることを示した。

豚では5日齢と18日齢の無菌豚に $10^{5.5}/ml$ 感染価のウイルスを筋肉内接種して発病の有無を調べた。18日齢を含めすべて元気喪失、全身のふるえ、皮膚の紅潮、後肢の運動失調等の症状を示し、接種後2-3日に死亡またはひん死状態となった。死亡豚の扁桃、肺、肝、脾、血液からは $10^{4.0}$ 感染価/g以上のウイルスが回収でき、野外の発生病例と同様の疾病を再現できた。しかし、5日齢で経口投与した3頭では、1頭が2日後に軽度の歩行異常を示したに過ぎなかった。

4. 豚のゲタウイルスに対する抗体調査

ゲタウイルスが神奈川県下の豚の間にどの程度感染しているか、およその動向を知るため、秦野、伊勢原および平塚の3市の養豚場の繁殖豚を対象に、1986年と1987年の2年にわたり、HIテストにより抗体調査を行った。全体の陽性率は1986年は48%、1987年は28.9%で、地区別では秦野35%、伊勢原56%、平塚71%と調査年度および地区別にかなり変動が認められた。また、全体としてゲタウイルスの伝播度は低下しているようで、抗体陰性のおとり豚を置いて陽転時期の推定を考えたが、1986年はおとり豚に陽転がみられず、1987年は9月に7.7%、11月に11.0%と陽性率は低かった。

総 括

従来、豚のトガウイルス感染による発病例は知られていなかったが、この研究である条件では発病し、急性経過で死亡することが明らかになった。今回の発生症例は2例とも同腹初生豚に集中的に発生しており、また、マウスの実験で明らかのように、発病には感染時の日齢が重要な要因である。抗体陰性の初生豚が一定量のウイルス感染を受けることが発病の一つの条件と考えられるが、胎内感染—生後発病の可能性も否定できない。この点、抗体陰性の繁殖母豚が増加していることから、今後注意すべき疾病の一つと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ゲタウイルスはいわゆるアルボウイルスの一つで、主としてキンイロヤブカによって媒介されて各種動物に感染するが、その起病性については、馬において一過性の発疹と浮腫を主徴とする疾病の流行が知られていただけであった。著者は、1983年から5年間にわたって神奈川県下で発生した豚の主要疾病の原因調査を綿密に行い、その間同腹の初生豚が神経症状を伴って顔面が腫脹し、急性経過で死亡する疾病に遭遇し、これがゲタウイルス感染に基因することを初めて明らかにした。その研究の概要は次のとおりである。

1. 病性鑑定からみた神奈川県下の豚伝染病の発生動向

1983～1987年の5年間にわたり、豚に集団発生する疾病の病性鑑定を行った。当時、神奈川県では県央地区を中心に16万余頭の豚が飼養されていたが、経営をおびやかす主要疾病の発生動向としては、急性伝染病は減少し慢性疾病が増加の傾向を示し、とくに異常産に関するものや哺乳中の子豚に関係した疾病が多かった。その主なものはオーエスキー病、ヘモフィルスやパスツレラによる肺炎、大腸菌症、日本脳炎ウイルスや豚パルボウイルスによる流・死産、伝染性胃腸炎、トキソプラズマ病等であった。そのなかで1985年および1987年の秋に同腹初生豚に集中的に発生した2件の急性死亡例に遭遇し、その原因調査を行った。

2. 初生豚に発生した急性死亡例の原因調査

発生状況：1985年10月、藤沢市の一兼業養豚場で生産された同腹12頭の初生豚が、生後間もなく元気を喪失し、ふるえ等の神経症状の下に起立不能にいたり、3日目までに18頭が死亡、残り4頭もかなり重症であったが、徐々に回復した（発生症例1）。

また、1987年10月、秦野市の兼業養豚場で1腹11頭の子豚が分娩されたが、そのうち2頭は死産胎子であった。残り9頭は順調に発育したが生後23日に至り、全頭顎下部など顔面が腫脹し、ふるえ、歩行異常などの神経症状を呈し、翌日2頭が死亡、瀕死の1頭は検査のため殺処分された。残りの子豚はその後、徐々に

回復した（発生病例2）。

1, 2例を通して、母豚を含め周囲の豚には臨床的に全く異常は観察されなかった。

病理的所見：発生病例1, 2を通して皮下の膠様浸潤が目立ったが、他には肺, 肝, 脾, 腎, リンパ節等の軽度の水腫性病変以外特記すべき病変は認められなかった。

原因学的検査所見：症例1の死亡子豚5頭の諸臓器および症例2の2頭の子豚の諸臓器について細菌学的に検査したが、病原的に意義のある細菌は検出されなかった。ついで症例1の諸臓器（脳, 扁桃, 肺, 肝, 腎, 腸管）の乳剤および症例2の諸臓器（脳, 扁桃, 肺, 肝, 脾, 腎）の乳剤を、ハムスター由来のHm Lu細胞培養に接種したところ、検査したすべての臓器から明瞭な細胞変性効果を示す一種のウイルスが検出され、その感染価は症例1では $10^{3.0} \sim 10^{6.25}/g$ 、症例2では $10^{2.5} \sim 10^{4.5}/g$ の範囲であった。

症例1および症例2から分離されたウイルスはその細胞変性効果の類似性から同一性状のものと推定され、回復豚血清を用いた中和試験でも区別できなかった。両症例の急性期および生残子豚の回復期（症例1では53日後、症例2では44日後）の血清について分離ウイルスに対する中和抗体価の変動をしらべたところ、急性期血清はすべて陰性、回復期血清はすべて陽性（症例1では320～480倍、症例2では160～320倍）であり、どの豚もこのウイルスの感染を経験したことを示した。以上の成績からこれら症例は分離ウイルスの感染によって起こったものと判断された。

3. 分離ウイルスの諸性状

まず発生病例1および2からの分離ウイルスの物理化学的性状を検査した。メンブランフィルターによる濾過試験（50～100nm）、DNA合成阻害剤（IUDR 50 $\mu g/ml$ ）の存在下での増殖試験、クロロホルムやエチル・エーテルによる不活化試験等の結果から、このウイルスはトガウイルス科のアルファウイルス属に属することが示唆された。また、生物学的性状では狭いpH域（6.0～6.2）で、ガチョウ赤血球をよく凝集し、さらにゲタウイルスの参照株とされるハルナ株との間で交差中和試験を行った結果、分離ウイルスはゲタウイルスと同定された。

ついでマウスと子豚に対する病原性を検討し、マウスではとくに日齢と発病との関係をしらべた。微量ウイルス（ 10^7 TCID₅₀）の脳内接種では、100%発病死するのは3日齢までで、以後発病率は次第に低下し、11日齢接種で50%、13日齢接種で10%、15日齢を過ぎると全く発病しなかった。妊娠マウスに 10^7 TCID₅₀のウイルスを腹腔内接種して胎子の感染状況を調べた結果、胎齢10日までは高率に胎内感染死が起きて産子数が激減したが、胎齢10日以後では胎内感染から生後発病死へと移行し、胎齢16日接種では生後発病死は64%に達し、以後発病死は漸減した（17日齢で37%、18日齢時接種で7.4%、20日齢時接種で7.1%）。出生前後を通して感染時の日齢が発病死の重要な条件であることを示した。

豚では5日齢と18日齢のHPCD豚に $10^{5.5}$ 感染価のウイルスを筋肉内接種して発病の有無を検査した。18日齢を含めすべて元気喪失、全身のふるえ、皮膚の紅潮、後肢の運動失調等の症状を示し、接種後2～3日に死亡または瀕死となった。死亡豚の扁桃、肺、肝、脾、血液から 10^4 感染価/g以上のウイルスが回収でき、野外の症例と同様の疾病が再現できた。しかし、5日齢で経口投与した3頭では、1頭が2日後に軽度の歩行異常を示したに過ぎなかった。

4. 豚のゲタウイルスに対する抗体調査

ゲタウイルスが神奈川県下の豚の間にどの程度感染しているか、およその動向を知るため、秦野、伊勢原および平塚の3市の養豚場の繁殖豚を対象に、1986年と1987年の2年にわたりHIテストにより抗体調査を行った。全体の抗体陽性率は1986年は48.0%、1987年は28.9%で、地区別では秦野35%、伊勢原56%、平塚71%と調査年度および地区別にかなり変動が認められた。また、全体としてゲタウイルスの伝播度は以前に比して低率で、抗体陰性のおとり豚をおいて陽転時期の推定を企画したが、1986年はおとり豚に陽転が全く認められず、また、1987年には9月に7.7%、11月に11.0%と陽転率は低かった。このような抗体陰性母豚の増加傾向が本症発生の一要因となる可能性が考えられた。

以上のように、従来豚のゲタウイルス感染では、感染はかなり高率であるにもかかわらず発病例は全く知られていなかったが、著者はある条件では発病し、急性経過で死亡することを初めて明らかにし、抗体陰性の初生豚の増加が感染から発病に至る一つの要因であろうと示唆した。

本研究は、病原ウイルス学並びに家畜伝染病学上寄与するところ大きく、博士（獣医学）の学位を授与するにふさわしい業績と評価する。