

写

5 消安第 1401 号
令和 5 年 6 月 2 日

都道府県畜産主務部長 殿

農林水産省消費・安全局動物衛生課長

豚熱ワクチンに対する移行抗体価を有する子豚の感染・発症防御
に係る感染試験の結果及び今後の対応について

平素より、家畜衛生対策の推進に御理解・御協力いただき、ありがとうございます。

豚熱の予防的ワクチン接種について、この度、令和 3 年度及び令和 4 年度に実施された、農林水産省の安全な農畜水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業のうち課題解決型プロジェクト研究において、農研機構動物衛生研究部門が実施した豚熱生ワクチン（GPE-株）に対する移行抗体価を有する子豚の感染・発症防御に係る新たな研究結果が得られました。ついては、試験結果の概要及び牛豚等疾病小委員会への意見照会を踏まえた、今後のワクチン接種に係る対応方針について別添のとおりお知らせいたします。

各都府県におかれましては、引き続き、特に感染のリスクが高いとされる哺乳豚を飼養する農場への飼養衛生管理指導の徹底に御尽力いただきますよう、よろしく申し上げます。

令和 5 年 5 月
動物衛生課

GPE 株に対する移行抗体価を有する子豚の感染・発症防御に係る感染試験について

1. これまでの経緯

令和元年 10 月から豚熱の予防的ワクチン接種を開始し、現在、39 都府県で接種を実施しているところ。予防的ワクチン接種については、接種が進むにつれ、接種を受けた母豚から出生した肥育豚において、ワクチンの免疫付与率が低い結果となったことを踏まえ、特定家畜伝染病防疫指針に基づく免疫付与状況確認検査等の結果の解析を行い、ワクチンの免疫付与率が高くなる日齢（接種適期）について、牛豚等疾病小委員会（以下「牛豚小委」という。）において検討され、その結果について都道府県等に対し、知見を共有してきたところ（令和 3 年 7 月 13 日付け農林水産省消費・安全局動物衛生課家畜防疫対策室長事務連絡、令和 4 年 7 月 15 日付け農林水産省消費・安全局動物衛生課家畜防疫対策室長事務連絡）。

この度、令和 3 年度及び 4 年度に実施された、農林水産省の安全な農畜水産物安定供給のための包括的レギュラトリーサイエンス研究推進委託事業のうち課題解決型プロジェクト研究において、農研機構動物衛生研究部門が実施した CSF の新たな総合的防除技術の開発において、GPE 株に対する移行抗体価を有する子豚の感染・発症防御に係る新たな研究結果が得られた。

2. 結果の概要

今回の感染試験は、ワクチン未接種の離乳豚（GPE 株に対する移行抗体価 90～1,024 倍）に対して、 2×10^5 TCID₅₀ の JPN/1/2018 株を経口接種したところ、次のことが判明した。

- （1）移行抗体価が高い豚群は、感染はするが臨床症状は抑えられており、血清等においてウイルスの遺伝子が検出された期間は移行抗体価の低い豚群に比べて短い傾向にあった。
- （2）移行抗体価の高低にかかわらず豚熱に感染することが確認された。
- （3）臨床症状が抑えられていた場合でも、一定期間、ウイルス血症や唾液へのウイルス排泄が起こっており、試験を行ったウイルス接種後 26 日目までの期間では臓器中（特に扁桃）にもウイルスが残存することがわかった。

3. 今後の対応方針

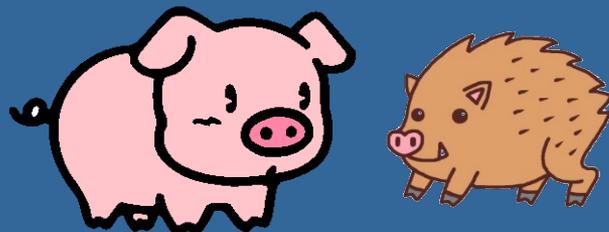
本結果についての、牛豚小委への意見照会を踏まえた今後の対応方針は以下のとおりとする。

- （1）移行抗体価が高い離乳豚群においては発症防御ができるものの、移行抗体のみで豚熱の感染を完全に防御することは難しく、離乳豚がワクチン抗体を獲得するまでの間は感染させないことが必要であることから、引き続き各農場においては飼養衛生管理の徹底を基本とする。
- （2）子豚のワクチン接種時期は、①十分な免疫付与率が得られることや②感染リスクが高いとされる離乳後の時期までに接種を終えること等を考慮し、設定することが望ましい。
- （3）ワクチン接種にあっては、各農場においては適時・適切なワクチン接種を実施できる体制を構築するため、知事認定獣医師や登録飼養衛生管理者による接種を活用するとともに、ワクチンの免疫付与率が低い豚群が確認された場合には、追加接種の協議により適時・適切にワクチンを接種することが重要である。

「CSFの新たな総合的防除技術の開発」

3. CSFの防疫対策の検証と開発

3-2. 豚・イノシシにおけるCSFの病態解明



国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構
動物衛生研究部門 越境性家畜感染症研究領域
海外病グループ 深井克彦

目標・目的

- 野外で**問題となっている／なる可能性のある状況**を模した感染試験により以下を明らかにする。
 - イノシシ用経口ワクチンの短期免疫時の有効性
 - GPE-ワクチンの残存性
 - JPN/1/2018株の最少感染量と排泄期間
 - CSFの基礎疾患としての役割
 - 感染・発症防御に必要な移行抗体価

研究方法

- 群 1 ・ 4 : 高移行抗体価を保有する豚各 8 頭
- 群 2 ・ 5 : 低移行抗体価を保有する豚各 8 頭
- 群 3 ・ 6 : 移行抗体を保有しない豚各 3 頭
 - 群 1 および 2 と群 3 は別農場由来 45~60日齢
(2021年度実施群)
 - 群 4 および 5 と群 6 は別農場由来 17~30日齢
(2022年度実施群)
- 10^5 TCID₅₀/mLのJPN/1/2018株を2mL経口接種
- 約 1 か月間臨床症状の観察と材料採取を実施
 - RT-PCR/real-time RT-PCR
 - ウイルス分離・力価測定
 - ELISA
 - 中和試験
 - 病理・組織学的検査

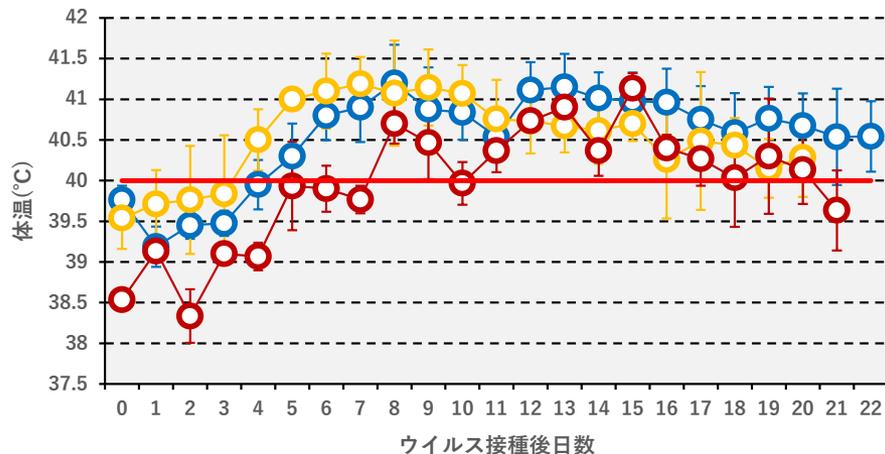
ウイルス接種時の中和抗体価(2021年度)

GPE-		ウイルス接種後日数	
No.	豚番号	-22	0
1	1049	32	16
2	1050	32	8
3	1048	32	8
4	1045	32	8
5	1047	32	11
6	1046	32	16
7	1044	32	4
8	1103	32	11
9	1107	32	8
10	1106	32	8
11	1043	16	5.6
12	1105	16	11
13	1104	16	8
14	1102	16	8
15	1054	8	2.8
16	1051	8	4
17		NT	<2
18		NT	<2
19		NT	<2

JPN/1/2018		ウイルス接種後日数	
No.	豚番号	-22	0
1	1049	4	4
2	1050	8	2
3	1048	8	2
4	1045	4	2
5	1047	8	4
6	1046	8	5.6
7	1044	4	2
8	1103	<2	<2
9	1107	<2	<2
10	1106	<2	<2
11	1043	4	<2
12	1105	<2	<2
13	1104	<2	<2
14	1102	<2	<2
15	1054	8	<2
16	1051	<2	<2
17		NT	<2
18		NT	<2
19		NT	<2

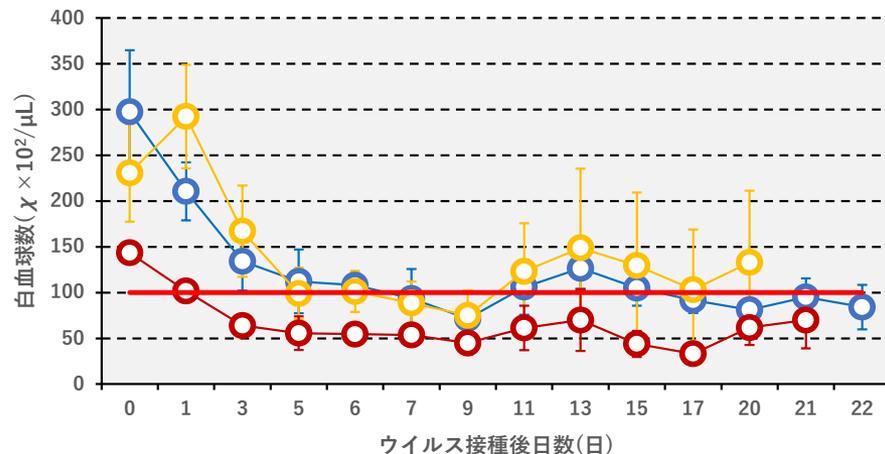
臨床症状

体温



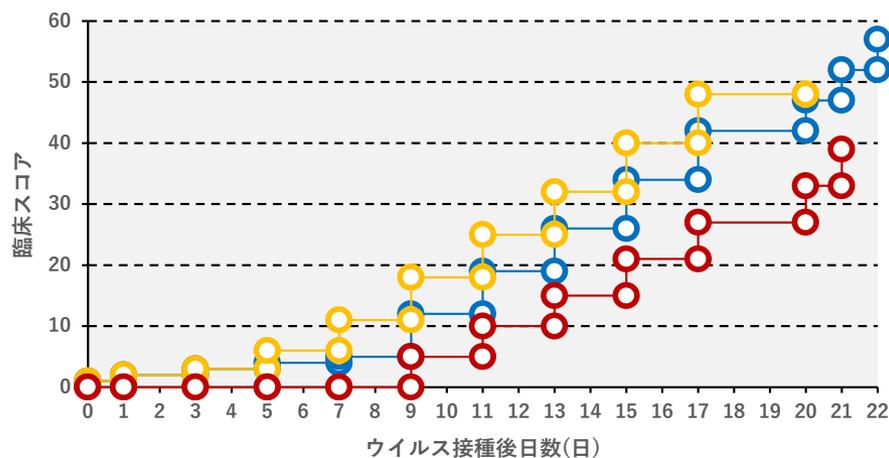
● 高移行抗体価群 ● 低移行抗体価群 ● 移行抗体非保有群 — 発熱

白血球数



● 高移行抗体価群 ● 低移行抗体価群 ● 移行抗体非保有群 — ↓100

臨床スコア



● 高移行抗体価群 ● 低移行抗体価群 ● 移行抗体非保有群

共通

5dpi~ : 活力低下、振戦
 7dpi~ : 食欲低下、下痢
 9dpi~ : 歩様不安定
 15dpi~ : 紫斑

群1および2のみ

0dpi~ : 発咳
 9dpi~ : 結膜炎
 9, 18, 22dpi : 死亡(グレーサー病疑い)

ウイルス分離/力価測定 - 血清

豚	ウイルス接種後日数/ウイルス力価($10 \times$ TCID ₅₀ /mL)												
	0	1	3	5	7	9	11	13	15	17	20	21	22
1	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.8	4.0	4.3	4.3	4.0	4.5	3.8	4.8	4.5
2	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	4.3	4.8	5.5	5.3	4.5	4.5	4.5	4.3
3	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	4.5	4.3	4.3	3.5	3.0	3.3	4.5	4.5
4	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.5	4.3	4.0	4.5	3.3	3.0	3.0	3.8
5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	4.0	4.3	4.3	4.3	2.5	4.3	3.8	4.3
6	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.0	4.3	4.5	4.3	2.5	≤1.5	2.0	2.5	3.3
7	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.0	4.5	3.5	4.0	4.0	3.8	4.8	4.3	4.0
8	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.8	5.0	4.5	4.8	5.0	3.5	3.3	3.3	NT
9	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.5	5.5	5.8	4.3	3.3	4.8	NT	NT	NT
10	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.3	5.3	5.0	4.3	3.8	4.3	4.5	NT	NT
11	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.0	4.8	4.5	4.0	3.5	2.8	2.8	NT	NT
12	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	4.5	5.3	5.3	5.3	4.5	3.3	2.8	NT	NT
13	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.0	5.0	5.0	5.3	5.5	4.8	4.5	NT	NT
14	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.0	5.0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.8	5.0	5.3	4.5	5.0	3.5	3.5	NT	NT
16	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.0	4.5	5.0	4.8	5.3	4.8	4.8	NT	NT
17	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	1.8	2.0	3.8	3.8	4.0	4.0	3.8	3.5	NT
18	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.0	3.0	4.8	5.0	4.8	4.8	4.8	4.5	4.5	NT
19	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.5	4.8	4.3	5.0	5.0	4.8	4.3	4.5	NT

ウイルス分離/力価測定 - 全血

豚	ウイルス接種後日数/ウイルス力価($10 \times$ TCID ₅₀ /mL)												
	0	1	3	5	7	9	11	13	15	17	20	21	22
1	≤1.5	≤1.5	≤1.5	1.8	2.8	4.8	4.8	5.3	4.5	4.5	4.5	5.0	5.5
2	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.3	4.5	5.0	5.3	5.0	5.3	4.5	5.0	5.3
3	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.3	4.5	4.8	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.0
4	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.3	4.5	4.5	4.5	4.3	4.0	4.3	4.0	4.3
5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	1.8	2.0	4.5	5.0	5.0	4.8	4.3	4.8	4.5	4.5
6	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.0	5.0	4.8	4.8	4.8	4.5	4.0	4.5	4.5
7	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.5	4.3	5.0	4.8	4.5	4.5	5.3	4.5	4.5
8	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.3	3.3	5.0	5.8	4.8	5.0	4.0	5.0	4.5	NT
9	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.0	2.5	5.5	6.0	4.8	4.8	2.8	NT	NT	NT
10	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.5	4.5	6.0	4.8	5.5	4.5	5.0	4.5	NT	NT
11	≤1.5	≤1.5	≤1.5	1.8	2.8	5.0	5.3	4.8	4.5	4.0	4.3	NT	NT
12	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.3	4.5	5.5	5.3	5.5	4.8	4.0	3.8	NT	NT
13	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.8	3.5	5.5	5.3	5.0	4.8	4.3	5.0	NT	NT
14	≤1.5	≤1.5	≤1.5	4.8	5.5	NT							
15	≤1.5	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.3	4.8	5.5	5.5	5.3	3.3	4.8	NT	NT
16	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.5	4.0	5.0	4.8	6.0	5.8	4.8	5.0	NT	NT
17	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.0	2.3	3.5	4.3	3.8	4.5	4.8	4.0	4.5	NT
18	≤1.5	≤1.5	≤1.5	3.0	4.3	4.3	4.8	5.3	4.8	4.3	4.8	5.0	NT
19	≤1.5	≤1.5	≤1.5	2.8	3.0	4.5	5.0	5.0	5.3	5.0	4.8	5.3	NT

ウイルス分離/力価測定－口腔スワブ

豚	ウイルス接種後日数/ウイルス力価($10 \times$ TCID ₅₀ /mL)												
	0	1	3	5	7	9	11	13	15	17	20	21	22
1	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.5	≤2.5	4.0	4.3	5.8	2.8	4.5	6.3
2	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.5	4.8	3.8	4.3	5.5	4.0	6.5	4.0
3	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	4.8	4.8	4.3	4.8	5.3	3.3	4.8	4.3
4	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.5	4.0	4.3	3.9	5.8	4.5	5.0	5.0
5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	4.5	3.5	3.0	4.5	5.5	4.0	3.5	3.0
6	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.0	≤2.5	≤2.5	5.0	6.0	4.0	6.5	3.0
7	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	2.8	4.3	3.5	3.5	3.3	4.8	5.0	4.5	4.0
8	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	2.8	4.8	5.0	4.1	≤2.5	4.3	3.0	4.3	NT
9	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	4.5	4.0	3.5	4.3	3.3	NT	NT	NT
10	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.0	2.8	3.3	4.5	6.0	NT	NT
11	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	2.8	2.8	3.8	3.3	4.5	3.8	4.8	NT	NT
12	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.8	5.5	5.5	4.5	5.8	4.0	2.8	NT	NT
13	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	2.8	5.5	6.0	4.8	4.3	2.8	3.5	NT	NT
14	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	2.8	5.0	4.8	4.8	4.1	1.8	3.8	NT	NT
16	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.3	5.3	4.3	6.3	6.3	4.3	5.5	NT	NT
17	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.0	2.8	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.5	4.3	4.0	NT
18	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.3	3.3	6.0	5.5	4.5	5.8	5.0	5.0	NT
19	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	≤2.5	3.8	5.0	6.0	5.3	6.3	6.3	6.5	NT

ウイルス接種時の中和抗体価(2022年度)

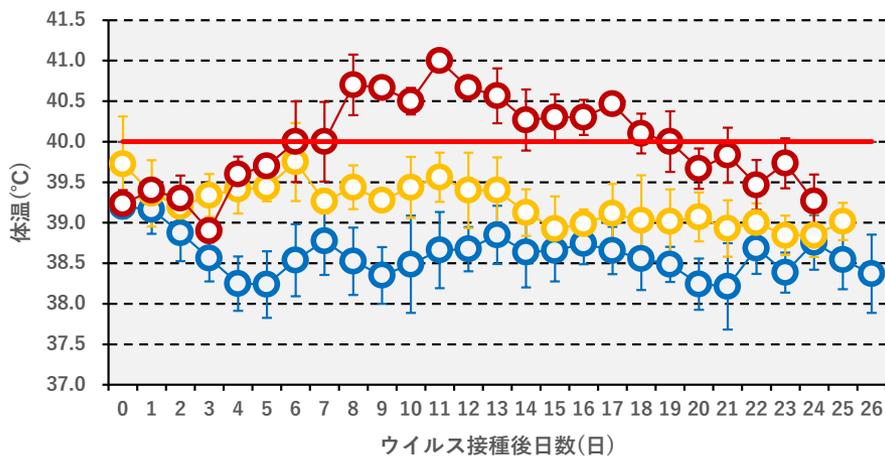
群番号	豚番号	中和抗体価(GPE-株)	中和抗体価(JPN/1/2018株)
1	1	1,024	256
	2	724	362
	3	512	362
	4	181	90
	5	362	64
	6	362	128
	7	362	128
	8	362	64
2	9	256	90
	10	181	45
	11	256	128
	12	90	64
	13	256	256
	14	256	90
	15	128	45
	16	181	64
3	17	<2	<2
	18	<2	<2
	19	<2	<2

臨床症状

- 高移行抗体価群
 - 5～10dpi：下痢/目ヤニ/結膜炎(一部の個体)
 - 15dpi：歩様不安定/元気消失/削瘦→死亡(豚5、1頭)
 - 全頭：発育不良(試験開始から終了までの増体：-1～1kg)
 - 生残豚は、発育不良(ヒネている)以外に外貌上異常無
- 低移行抗体価群
 - 4～7dpi：下痢(一部の個体)
 - 16dpi：食欲低下/削瘦→死亡(豚14、1頭)
 - 全頭：発育不良(試験開始から終了までの増体：0～2kg)
 - 生残豚は、発育不良(ヒネている)以外に外貌上異常無
- 移行抗体非保有群
 - 11dpi～：振戦/食欲・活力低下/結膜炎/鼻汁漏出
 - 全頭：発育不良(試験開始から終了までの増体：0～3kg)

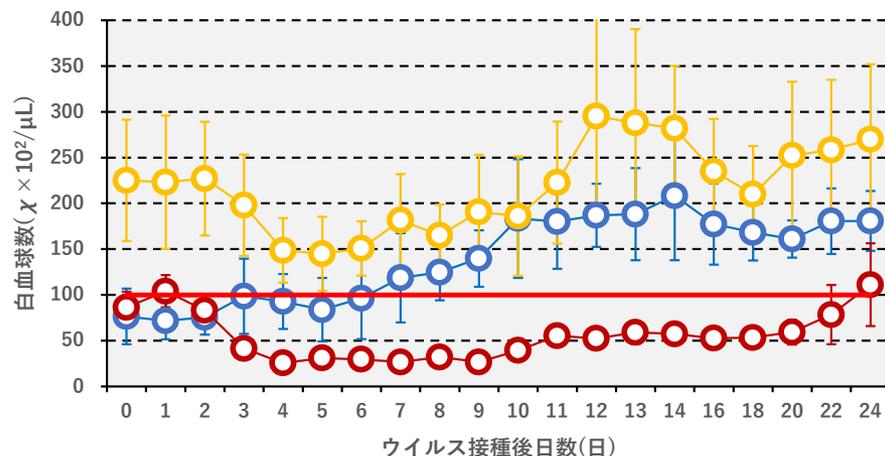
体温・白血球数・臨床スコア

体温



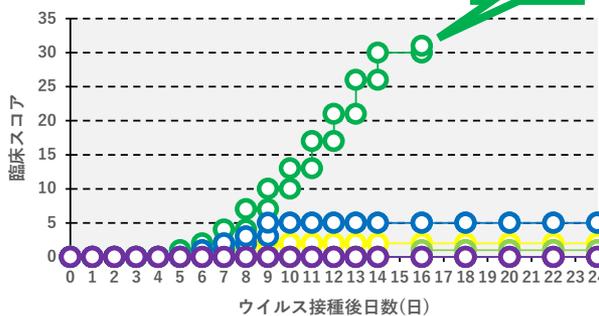
● 高移行抗体価群 ● 低移行抗体価群 ● 移行抗体非保有群 — 発熱

白血球数



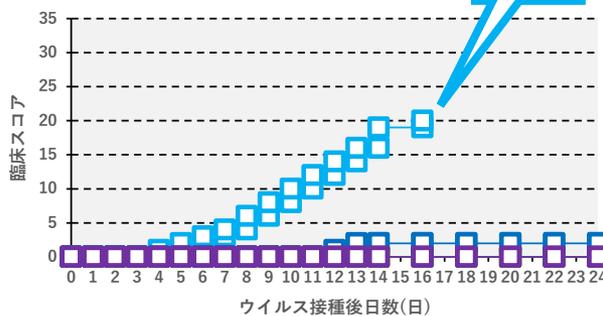
● 高移行抗体価群 ● 低移行抗体価群 ● 移行抗体非保有群 — 100 ↓

臨床スコア(高移行抗体価群)



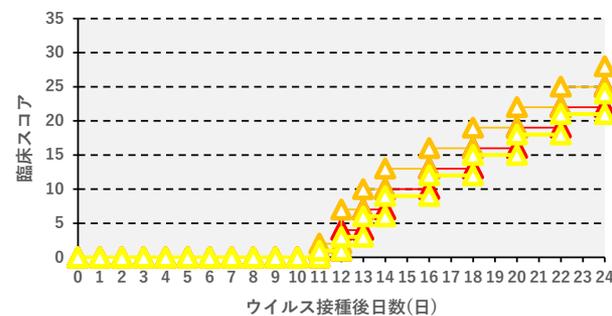
● Pig#1 ● Pig#2 ● Pig#3 ● Pig#4
● Pig#5 ● Pig#6 ● Pig#7 ● Pig#8

臨床スコア(低移行抗体価群)



● Pig#9 ● Pig#10 ● Pig#11 ● Pig#12
● Pig#13 ● Pig#14 ● Pig#15 ● Pig#16

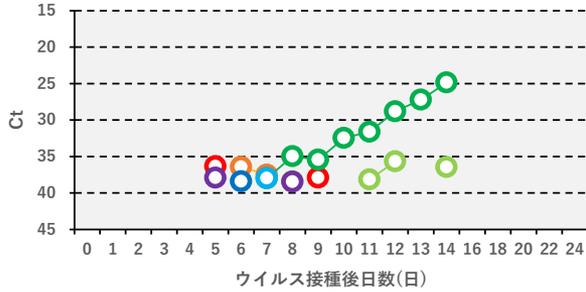
臨床スコア(移行抗体非保有群)



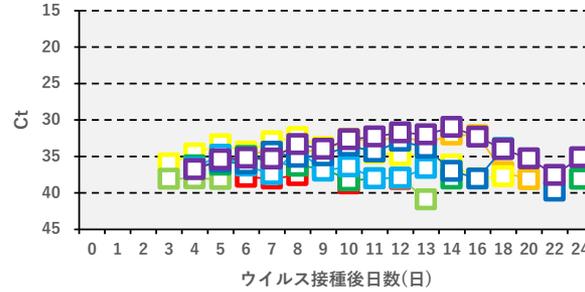
● Pig#17 ● Pig#18 ● Pig#19

リアルタイムPCR

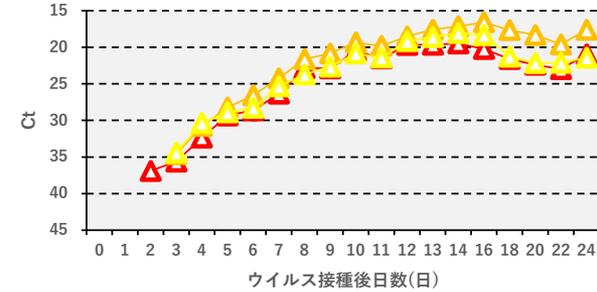
血清(高移行抗体価群)



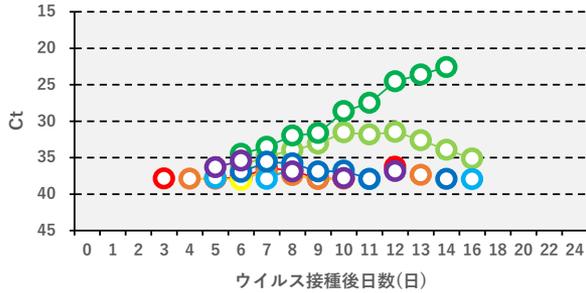
血清(低移行抗体価群)



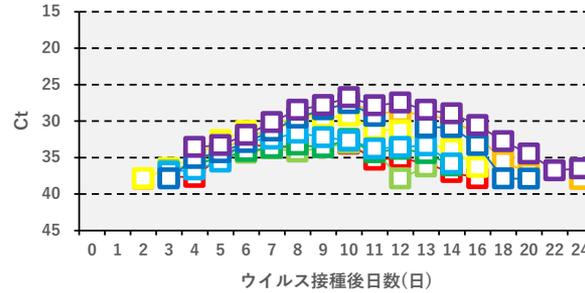
血清(移行抗体非保有群)



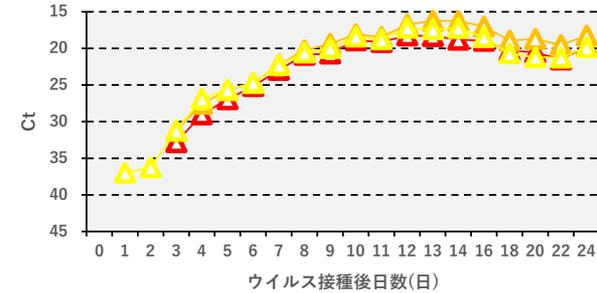
全血(高移行抗体価群)



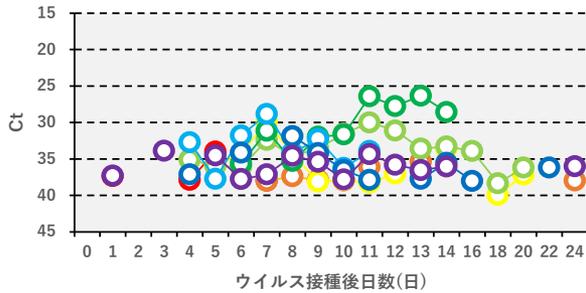
全血(低移行抗体価群)



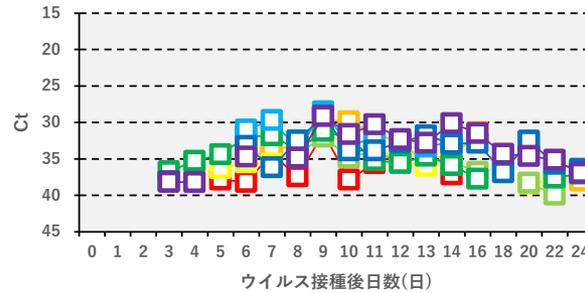
全血(移行抗体非保有群)



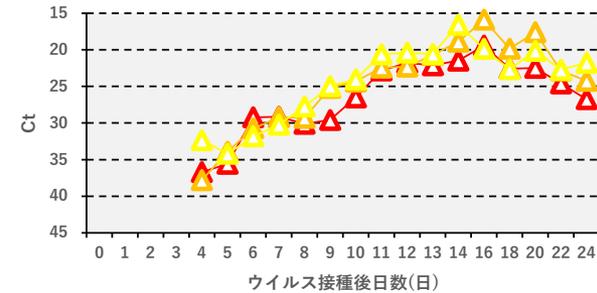
口腔スワブ(高移行抗体価群)



口腔スワブ(低移行抗体価群)



口腔スワブ(移行抗体非保有群)



● Pig#1 ● Pig#2 ● Pig#3 ● Pig#4
● Pig#5 ● Pig#6 ● Pig#7 ● Pig#8

■ Pig#9 ■ Pig#10 ■ Pig#11 ■ Pig#12
■ Pig#13 ■ Pig#14 ■ Pig#15 ■ Pig#16

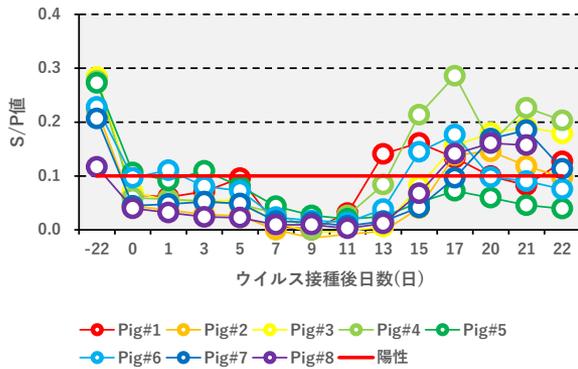
▲ Pig#17 ▲ Pig#18 ▲ Pig#19

リアルタイムPCR－臓器

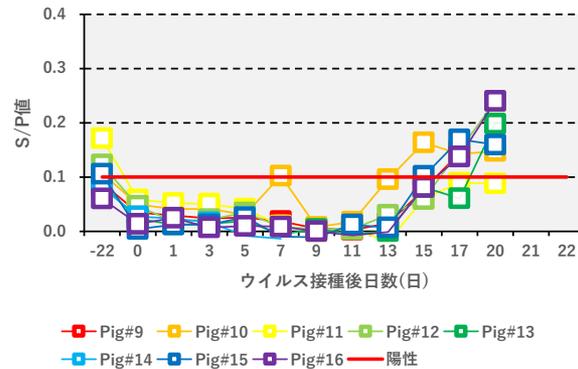
豚	臓器/Ct値						
	脳	扁桃	脾臓	腎臓	副腎	結腸	腸間膜Ly
1	－	34.0	37.2	－	－	－	－
2	－	27.6	37.9	－	－	－	31.8
3	－	32.9	－	－	－	－	－
4	－	38.2	－	－	－	－	37.9
5	32.2	25.6	24.7	29.2	24.3	24.4	27.2
6	－	32.8	－	－	－	－	－
7	－	33.4	37.9	－	－	－	38.0
8	－	26.4	－	－	20.7	－	32.6
9	－	26.8	36.6	－	－	－	30.3
10	－	25.4	34.1	－	－	37.5	26.7
11	－	26.3	－	－	－	－	32.1
12	－	30.2	－	－	－	－	－
13	－	30.5	38.0	37.6	－	－	31.7
14	35.7	35.1	37.1	－	35.2	－	35.1
15	－	23.6	36.7	37.5	－	－	32.6
16	－	22.9	32.4	38.0	36.7	25.4	24.4
17	31.6	20.2	19.6	20.8	18.2	23.7	20.4
18	25.7	23.2	19.7	20.8	18.3	20.8	18.7
19	29.0	19.0	18.8	19.5	19.2	19.6	20.9

抗体応答(上：2021年度、下：2022年度)

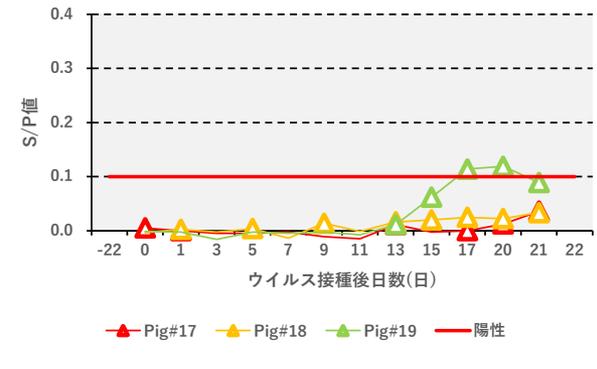
ELISA(高移行抗体価群)



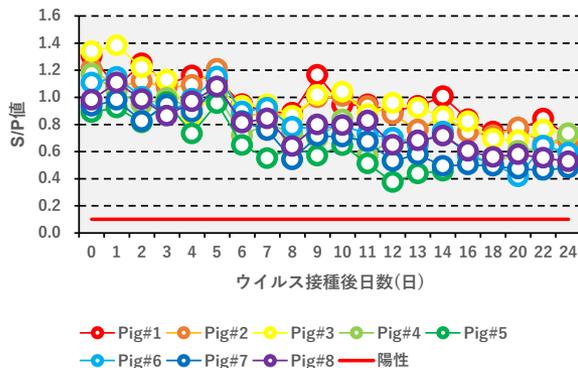
ELISA(低移行抗体価群)



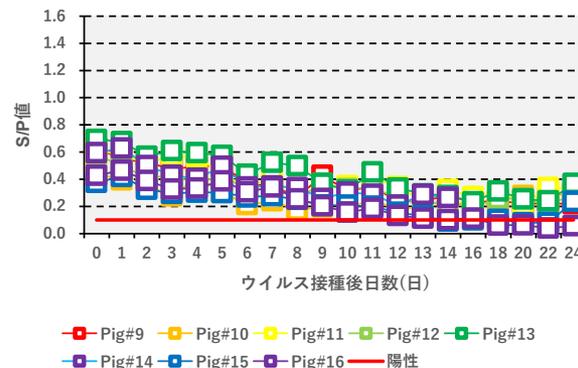
ELISA(移行抗体非保有群)



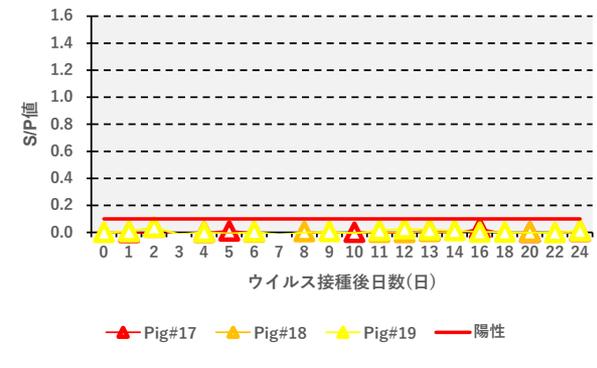
ELISA(高移行抗体価群)



ELISA(低移行抗体価群)



ELISA(移行抗体非保有群)



成績のまとめ

- 2×10^5 TCID₅₀のJPN/1/2018株を経口接種することにより
 - 移行抗体非保有豚：全頭感染・発症
 - 移行抗体価 ≤ 16 倍豚：全頭感染・発症
 - 移行抗体価 ≥ 90 倍豚：
 - 全頭感染
 - 臨床症状は乏しい
 - 一部(16頭中2頭：12.5%)死亡→体が小さく、群内での順位が低い印象
 - 全頭ウイルス血症を呈したが、日数は様々(移行抗体価が高い群では、日数が少ない傾向)→感染性・力価については検証中
 - 全頭ウイルス排泄を示したが、日数は様々→感染性・力価については検証中
 - 全頭扁桃から遺伝子検出→感染性・力価については検証中
- 今後、攻撃時の移行抗体価と①扁桃でのウイルス量、②全血中総ウイルス量(AUC)、③口腔スワブ中総ウイルス量(AUC)との相関関係を解析する。

考察

- ワクチン未接種の離乳豚に対し、 2×10^5 TCID₅₀のJPN/1/2018株を経口接種した場合、移行抗体価にかかわらず試験に用いた全ての豚で感染が確認された。
- 移行抗体価が低い豚ほど感染後の症状が重篤な傾向にあり、90倍以上の豚※では顕著な症状は認められなかった。しかし、群内での順位が低かったり、発育が悪い個体は、死亡する場合があった。
※移行抗体価90倍以上の豚と90倍未満の豚では供試豚の由来農場が異なっており、両農場の衛生状態の違いが臨床症状の発現に影響している可能性がある。
- 臨床症状が抑えられていた場合でも、一定期間、ウイルス血症や唾液へのウイルス排泄が起こり、試験を行ったウイルス接種後26日目までの期間では臓器中（特に扁桃）にもウイルスが残存することがわかった。
- 移行抗体のみでの感染防御は難しいため、ワクチン接種後テイクするまでの間は特に飼養衛生管理の徹底が重要である。
- ワクチン接種時期は十分な免疫付与率が得られることや感染リスクが高いとされる離乳後の時期までに接種を終えること等を考慮し、接種時期を設定することが望ましい。

考察

- 移行抗体は生ワクチンに含まれるGPE-株に対する抗体(抗GPE-株抗体)であるのに対し、現在国内で流行しているのはJPN/1/2018株である。抗GPE-株抗体のJPN/1/2018株に対する中和抗体価※は、GPE-株に対する中和抗体価と比べて最大1/8倍程度と推定されているため、JPN/1/2018株に対する感染・発症防御に必要な移行抗体価が高い値になったと考えられる。

※中和抗体価：ウイルスを不活化するのに必要な抗体価

- 現在の流行豚熱ウイルスの経過は過去の流行ウイルスよりも長いため、1か月程度の試験期間では経過の全容が把握されていない可能性があることに留意する。