

【総説】

豚熱 (Classical Swine Fever : CSF) のすべて

迫田 義博

北海道大学大学院獣医学研究院 微生物学教室 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

-----北獣会誌 64, 285~293 (2020)

1. はじめに：豚熱は忘れた頃にやってきた

2018年9月、北海道胆振東部地震で驚きと困惑の数日後、岐阜県での豚熱(これまでの呼び名は“豚コレラ”)発生の知らせが届き、研究者として驚きと戸惑いを隠せなかった。ご承知の通り、イノシシにおけるウイルスの蔓延という前例は海外で過去にあったものの、日本として想定外のシナリオだっただけに、すべてが後手に回った。

1969年に現行のGPEワクチンが現場投入される前、またその後も1980年代の比較的大規模な発生が報告された時期までは、豚熱ウイルスを中心とするフラビウイルス科ペスチウイルス属のウイルスに対する研究は、家畜衛生試験場(現在の農研機構動物衛生研究部門)のみならず、様々な研究機関で実施されていた。しかし、1992年に20世紀最後の国内発生以降、ペスチウイルス属の研究は長い冬の時代に入った。生き残った国内の研究者(当時は若手だったが、現在は皆50歳以上)は、ウイルス性下痢(BVD)ウイルスの研究にシフトしながら研究を細々と続けてきた。著者の場合は、研究者としての基礎を家畜衛生試験場で鍛えていただいた後、2001年から母校で恩師の喜田 宏先生のインフルエンザウイルスの研究を支援しながら、“ペスチの研究”を26年間続けてきた。“研究の継続”は言葉ほど簡単ではなく、組織(上司)の理解と本人の強い意志が必要である。

2018年から国内で再燃した豚熱の原因ウイルスは、病原性が中程度であるため現場も行政も混乱した。しかし、英語で言うところの「moderate」の病原性のウイルスは、20年前から周知の事実であった^[1]。このことを2018年の発生前にエビデンスを持ち合わせながら啓蒙できな

かったことに、研究者として反省しきりである。学術、研究レベルに関する世界とのギャップを取り戻すには、産・官・学が一体となった研究開発が必要である。本稿で、最新のペスチウイルスに関する研究、特に豚熱ウイルスについてレビューし、ウイルスに負けない技術力を培うことに一役買えれば幸いである。

2. ペスチウイルス属のウイルスの分類と国内でのウイルス分離状況

フラビウイルス科ペスチウイルス属は、豚熱ウイルス、BVDウイルス、羊のボーダー病ウイルスが野外での分離の中心を占める。豚熱ウイルスは現在でも豚とイノシシにおける感染の報告に限られる。一方、BVDウイルスやボーダー病ウイルスは、牛、豚、羊などの家畜やシカなどの野生動物からも分離され宿主域が広い。これらに加え、近年様々な動物種から新しいペスチウイルスが発見されており、その分類法が見直された^[2]。最新の分類では、ペスチウイルス属はペスチウイルスAからペスチウイルスKまでの11種に分類している(表1)。なお、ペスチウイルスはこれまで陸生動物からのみ分離されてきたが、水生動物からも新たなウイルス種が同定され^[3]、宿主域の多様性に関心が高まっている。

国内ではペスチウイルスAおよびBに分類されるBVDウイルス遺伝子型1および遺伝子型2が、牛から分離されている。ペスチウイルスCに分類される豚熱ウイルスは、20世紀には1986年に沖縄県でウイルスが分離されたのが最後で、1992年の熊本県での最終発生以降、国内ではワクチン株以外のウイルスは豚から分離されていない^[4]。ちなみに、1992年の熊本県での発生では豚熱ウイルスは分離されておらず、組織中のウイルス抗原

連絡責任者：迫田 義博 (北海道大学大学院獣医学研究院 微生物学教室)
〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目
TEL 011-706-5207 E-mail : sakoda@vetmed.hokudai.ac.jp

表 1. フラビウイルス科ペスチウイルス属の新しい分類 (Smithら、2017²⁾を一部抜粋)

ウイルス種名	ウイルス名	宿主動物	疾病
<i>Pestivirus A</i>	牛ウイルス性下痢ウイルス 1型	牛、羊、その他反芻動物、豚	牛ウイルス性下痢症、粘膜病
<i>Pestivirus B</i>	牛ウイルス性下痢ウイルス 2型	牛、羊、その他反芻動物、豚	牛ウイルス性下痢症、粘膜病
<i>Pestivirus C</i>	豚熱ウイルス	豚、イノシシ	豚熱
<i>Pestivirus D</i>	ボーダー病ウイルス	羊、トナカイ、シャモア、 その他反芻動物、豚	ボーダー病
<i>Pestivirus E</i>	Pronghorn ペスチウイルス	アンテロープ	不明
<i>Pestivirus F</i>	ボンゴワナウイルス	豚	豚心筋炎候群
<i>Pestivirus G</i>	Giraffe ペスチウイルス	キリン、牛	致死的な粘膜病(キリン)、不明(牛)
<i>Pestivirus H</i>	Hobi-like ペスチウイルス、 牛ウイルス性下痢ウイルス 3型	牛、バッファロー	牛ウイルス性下痢症、粘膜病
<i>Pestivirus I</i>	Aydin-like ペスチウイルス	羊、山羊	流産、先天性奇形
<i>Pestivirus J</i>	ラットペスチウイルス	ラット	不明
<i>Pestivirus K</i>	非定型豚ペスチウイルス	豚	先天性痙攣症(ダンス病)

の検出のみで診断された。しかし後述の通り、2018年に26年ぶりに豚熱の発生が報告され、豚とイノシシから多数のウイルスが分離された^[5]。豚熱ウイルスは遺伝子型で1~3型に細分されるが、今回の国内分離株は遺伝子型2である。ペスチウイルスDに分類されるボーダー病ウイルスは、日本では過去に豚から分離されたことがある。豚から分離されたFNK2012-1株は、本来の宿主である羊に対する病原性がより高いことがわかっているが、羊における流行状況は不明である。日本ではその他のペスチウイルスの分離報告はないが、近年世界各国で先天性痙攣症(ダンス病)の原因ウイルスとして、非定型豚ペスチウイルスが同定されており^[6,7]、国内でもウイルスの分離およびその性状解析が待たれる。

3. 豚熱ウイルスの基本性状と感染サイクル

豚熱ウイルスを含むペスチウイルスは、直径40~60 nmでエンベロープを有する。ウイルスゲノムは約12,300塩基のプラス1本鎖RNAである。Internal ribosomal entry siteを含む約380塩基の5'非翻訳領域と180~270塩基の3'非翻訳領域の間に約4,000のアミノ酸がコードされている。ウイルスRNAは1本のポリプロテインとして翻訳された後、プロテアーゼ活性を有するウ

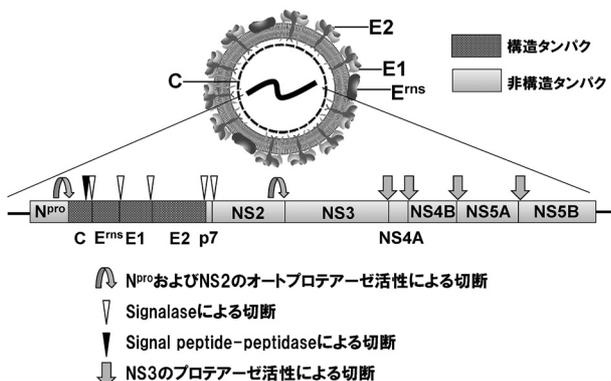


図 1. 豚熱ウイルスのゲノム構造

イルスタンパク(N^{pro}、NS2、NS3)や宿主のSignalase、Signal peptide-peptidaseなどによりプロセッシングを受ける。開始コドンの直後は非構造タンパクN^{pro}、その後構造タンパク(C、E^{ms}、E1、E2)を挟んでp7、NS2-3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5Bの順にコードされている(図1)。非構造タンパクN^{pro}と構造タンパクE^{ms}はペスチウイルスに特有のウイルスタンパクであり、詳細は後述する。

4. 豚熱ウイルスの豚に対する病原性

豚熱ウイルスは口、鼻から体内に侵入し、最初に扁桃で増殖する。その後、リンパ流を介してリンパ組織、骨髄、血管内皮細胞で増殖後、ウイルス血症を起こし、全身臓器で増殖する。ウイルスの病原性の強さや豚の品種・週齢により病型は大きく、急性型、慢性型、不顕性型に分けられる(図2)。近年野外で流行している豚熱ウイルスは中程度の病原性の株が多く、病型としては「急性型」と「慢性型」の中間程度と考えると良い^[8,9]。すなわち、今回国内で流行しているウイルスも豚に対する病原性は中程度で、感染後発症するまでの期間(潜伏期)

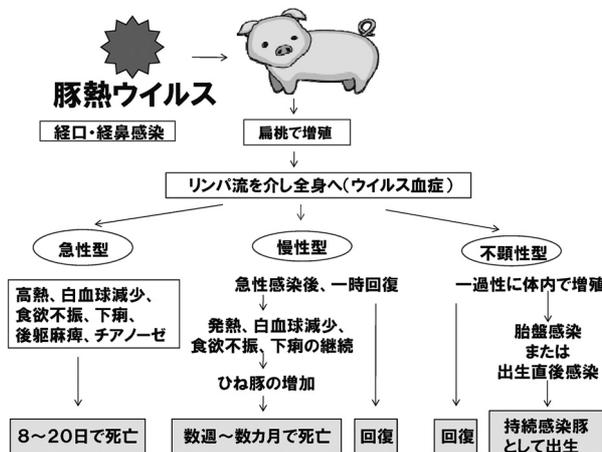


図 2. 豚熱ウイルスの発病機序

が長く、感染後死亡までに要する日数も長い。このことが農家での本病発見の遅れの原因であり、かつイノシシでの感染が止まらない要因でもある。

BVDウイルスでは胎盤をウイルスが通過し、持続感染牛として出生することにより、牛群の汚染源になることがよく知られている。一方、豚熱ウイルスも妊娠豚に感染するとまれに胎盤感染後に持続感染豚が産出されると考えられてきた。しかし、近年流行している中程度の病原性を持つ豚熱ウイルスは胎盤感染を必要とせず、出生直後の子豚への感染により持続感染が成立することが明らかにされた^[10,11]。すなわち、2018年から発生が報告されている国内におけるウイルス感染においても、持続感染豚もしくは持続感染イノシシが容易に生まれ、感染源になっている可能性がある。

5. ペスチウイルスの病原性の分子基盤

ウイルスの宿主動物に対する病原性の研究は、野外株の感染拡大の予測に役立つだけでなく、遺伝子組換え技術を利用した次世代ワクチンの開発にも有用な知見である。フラビウイルス科の他の属のウイルスと比べ、N^{pro}とE^{ms}がペスチウイルスに特有なタンパクであり、これらがペスチウイルスの病原性においても大きな役割を果たすことがわかってきた。

N^{pro}はポリプロテインのN末端にコードされている20 kdのタンパクである。N^{pro}を欠損させたウイルスも培養細胞で増殖するのでウイルスの複製には必須ではないが、N^{pro}の欠損により感染細胞でのI型インターフェロン(IFN)産生が増強される。この報告以降、N^{pro}が自然免疫調節因子として機能するメカニズムに関する研究が進み、N^{pro}の持つプロテアーゼ活性とは独立してIFN調節因子3をプロテアソーム系により分解し、I型IFNの産生を抑制することが明らかになった。さらに、N^{pro}はIFN調節因子7を介する形質細胞様樹状細胞を中心とした自然免疫の抑制にも関与していることが明らかになった。このように、ペスチウイルスの非構造タンパクN^{pro}は、宿主の自然免疫を抑制することによりウイルスが増殖しやすい環境を作ることが明らかになった^[12,13]。

E^{ms}は44~48 kdの糖タンパクで、ホモ2量体を形成しウイルス粒子表面に存在する。またE^{ms}はRNase活性を保持したまま細胞外に分泌されるので、2本鎖RNAによる細胞外からのI型IFN誘導を抑制する。このようにE^{ms}は、N^{pro}とは異なる作用機序によりI型IFNの誘導を抑制する。このRNase活性やホモ2量体の形成に重要なアミノ酸を置換した変異体は、宿主に対する病

原性が低下した^[14,15]。また、形質細胞様樹状細胞がウイルス感染細胞を効率的に検出する生体防御機能をE^{ms}が阻害することにより、ウイルスの持続感染が成立すると考えられる^[16]。以上より、ペスチウイルスの構造タンパクE^{ms}も宿主の自然免疫を抑制し、宿主でウイルスが増殖しやすい環境を作ることがわかった。

他にもE2やNS4Bがペスチウイルスの病原性に関与することを我々も報告しているが^[17]、ペスチウイルスの病原性分子基盤の全容解明にはさらなる研究が必要である。

6. ペスチウイルスの抗原検査の改善

これまでの日本の家畜衛生における強みは、47都道府県の家畜保健衛生所における古典的診断法に基づくウイルス感染症の診断であった。しかし、今回の新型コロナウイルス騒動でも明るみになったとおり、機械化を進めた多検体の迅速検査の観点で日本は他国に劣っている。将来に望まれるペスチウイルス感染症の診断法について、豚熱を例に説明したい。

豚熱の診断では、体温測定、血液検査の後、扁桃などの臓器や血液を材料としたウイルス抗原の検出が重要である。これまでは扁桃を用いた凍結切片法が迅速診断の基本だったが、時代の流れの中で遺伝子検査が急速にその重要性を高めている。実際にヨーロッパや韓国では凍結切片法を現場に求める時代は終わったと判断し、その診断マニュアルから姿を消している。遺伝子検査についてもPCR産物を電気泳動で確認する“コンベンショナルRT-PCR”を診断の中心に据えている国は減り、“リアルタイムRT-PCR”の現場での活用が進んでいる^[18]。英国では2000年の豚熱発生時には、すでにリアルタイムRT-PCRが診断の中心であり^[1]、そのことから日本が世界のトレンドに乗り遅れていることがわかる。野生イノシシの検査も今後10年は相当数について対応する必要があるので、速やかな戦略の転換が必要である。

なお現在、我々は県との共同研究でイノシシの材料を用いて2つのPCR(“コンベンショナルRT-PCR”と“リアルタイムRT-PCR”)の感度と特異度の評価を進めているが、両検査法に優劣はないことが分かったので、今後紙面で公表していく予定である。

7. ペスチウイルスの抗体検査の改善

抗体検査はウイルス感染後2週以降に陽性になるので緊急診断には適さないが、過去の感染の有無やワクチンによる免疫状況を把握するために有用である。国内では

スクリーニング検査としてのELISAと、確定検査としての中和試験が普及している[19,20]。国内で使用されているELISAキットは、諸外国で使用されているものと感度に差はない。またペスチウイルスの感染が過去にない豚の血清に対する非特異反応も低く、その観点での特異性に差はない。ただし、BVDウイルスなど豚熱ウイルス以外のペスチウイルスが豚に感染し、耐過しても本ELISAはその抗体を検出してしまふ。諸外国はその問題を解決するために、モノクローナル抗体を用いたELISA法に移行し、その問題を解決しているので[21]、今後国内でも改善が求められる。

ペスチウイルスの抗体検査のゴールドスタンダードは、感度と特異性に優れた中和試験である。中和試験はELISAと違い定量性があるので、移行抗体の消失などのモニターにも利用されてきた。我が国ではEND法を利用したEND中和法が1980年代まで行われてきたが、強毒のALD/A76株を使用しなければならないため、代わりにワクチン株GPE⁻で試験が可能な中和試験が開発され[19]、現場で利用されている。通常、豚熱ウイルスは細胞に感染しても細胞変性効果（CPE）を示さないが、GPE⁻株は無血清培養CPK-NS細胞でCPEを示すので、これを利用して簡便に試験を行うことができる。我々はこのCPEのメカニズムを最近明らかにしたので簡単に紹介する[22]。ワクチン株GPE⁻のウイルスタンパクN^{pro}は、細胞に感染してもI型IFNの産生を抑えることができない。結果として、産生されたI型IFN依存的なネクロプトーシスが誘導される。これがウイルス感染時にCPEとして観察される（図3）。

我々が約25年前にCPK-NS細胞を使った中和試験を開発した当時は、BVDに対する抗体フリー血清を探す手間も省け、また抗原を検出するモノクローナル抗体を準備する必要もなく、十分その役割を果たしてきた。しかし、PCR全盛期の今、本細胞の継代や結果が得られるまでに7日を要するなどのマイナス面も浮き彫りになってきた。そこで、我々はペスチウイルスに感染しない馬血清を細胞培養に用いて、新たな中和試験を開発した[23]。この試験では、GPE⁻株を遺伝子組換え操作により、特殊な試薬を加えることで発光するように改変し、その光を96穴マイクロプレートリーダーで測定する。この方法では、最速3日で結果を得ることができ、さらにルシフェラーゼ活性として各穴におけるウイルス増殖を数値化できる（図4）。遺伝子組換えウイルスなので使用は限定されるが、血清を1カ所に集め多検体処理できることから、今後活用されることを期待する。

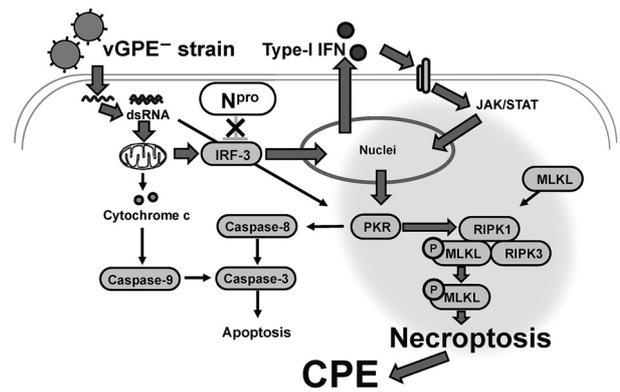


図3. GPE⁻株がCPK-NS細胞でCPEを示すメカニズム

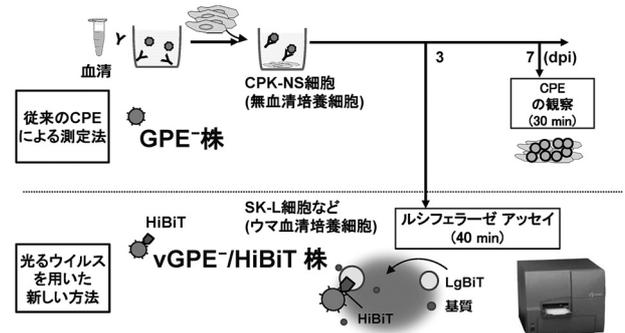


図4. 簡便で迅速な豚熱の中和試験の開発

8. 豚熱に対する予防：従来型ワクチンの上手な活用

国は2018年に国内の養豚場で発生が報告された後も、清浄国へ早期に復帰するために豚へのワクチン接種を認めていなかった。しかし2019年10月、イノシシにおける豚熱ウイルスの封じ込めに相当な時間を要すると判断し、豚へのワクチン接種を開始した。イノシシ対策が難航しており、現状では豚を守るために本州ではワクチン接種が必要である。しかし、野生イノシシでのウイルス汚染のない沖縄県で、ワクチンの接種継続を認めている国の姿勢は一貫性を欠く判断で、早急に改善すべきである。

世界の豚熱ワクチン事情を表2に示す[24]。日本のワクチン株は1969年から国内で使用されてきたGPE⁻ワクチンである[25]。有効性と安全性に優れたワクチンであるが、ワクチン接種による抗体と野外感染による抗体を識別する技術は持ち合わせていない。また生ワクチンであることから移行抗体を考慮した計画ワクチン接種が必要である。接種豚では、群で見るとその中央値が中和抗体価で128倍程度となる。母豚の中にはこの平均値より異常に低い、または異常に高い抗体を持つものが含まれる。これらの母豚から生まれた子豚が移行抗体を保有する期間は他の大多数とは大きく異なるので、ウイルス感

表2. 世界の豚熱ワクチン

タイプ	株名	生産システム	使用(予定)国
弱毒生 (従来型)	LPC	動物(ウサギ)	モンゴル、台湾など
	C	細胞培養	各国、日本(イノシシ)
	GPE ⁻	細胞培養	日本(豚)など
	LOM	細胞培養	韓国
弱毒生 (マーカー付)	CP7_E2alf	細胞培養	EUで開発(野外実績無)
	F1c-LOM-BE ^{rms}	細胞培養	韓国
不活化 (従来型)	E2サブユニット	各種発現系 ・バキュロウイルス ・酵母 ・動物、植物細胞	台湾、キューバなど
不活化 (ベクター)	rAdV-SFV-E2	非増殖型アデノウイルスベクター系	中国

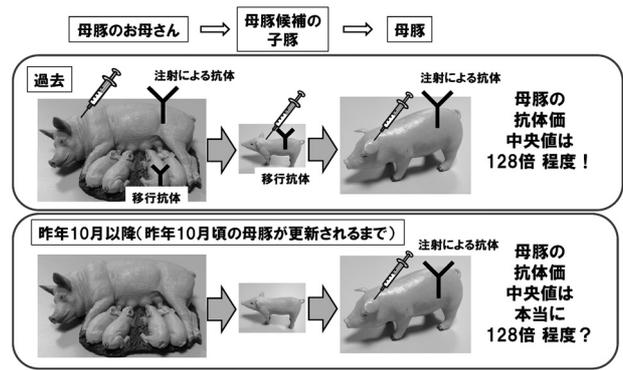
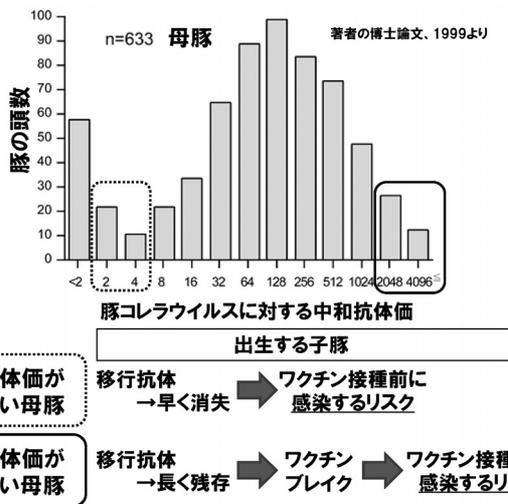


図6. "過去のデータ"をそのまま現在に転用できるのか?

図5. ワクチン接種下でも発生リスクはゼロではない

染のリスクがそれぞれ存在する(図5)。とくに母豚の移行抗体が高い場合は、現在国がワクチン接種を推奨している30~40日齢では容易にワクチンブレイクが起こる。ワクチンの使用説明書には、「子豚では母豚からの移行抗体を考慮して1~2カ月齢に初回接種する」とある。すなわち国の指導は「きめ細かさ」が足りず、本来は母豚の中和抗体価を把握した上で、移行抗体が高いと予想される場合には40~60日齢の子豚に接種することが理論上正しい。現在(2020年6月)、ワクチン接種地域での発生はないが、今後の発生のシナリオはこの矛盾から始まるに違いない。母豚の中和抗体価のモニターが急務である。

研究者として何を心配しているか、仮説を説明したい。もちろん、無駄な心配で終われば良いのだが。図5でも示されているとおり、母豚の中和抗体価の中央値は128倍程度であり、さらに豚における移行抗体の半減期が10~14日程度であることから、ワクチン接種プログラムが過去に決められ、現在はそれを踏襲している。この時代の母豚は、自分が子豚の時代に移行抗体を保有しながら

初回免疫を受けている(図6上段)。これに対し、2019年10月以降に接種された母豚は、豚熱に対する抗体を全く持たない状態で初回ワクチンを受けている(図6下段)。この場合も、母豚の抗体価の中央値が過去と同様に128倍程度であれば良いのだが、初回免疫時にワクチンによる免疫効果を阻害する要因がない現在の方が抗体価が高いのではと危惧している。仮説通りだと、前段落で書いたワクチンブレイクを起こす豚が多数存在することになるので、群として野外感染に無防備な状態になる。ELISAと中和試験を組み合わせ、現在の計画接種が妥当か、早急に評価する必要がある。なお、この危惧は母豚の更新が進むと解消される(過去と同じ状況に戻る)と予想され、母豚の更新を早めるのが1つの解決法かもしれない。

9. 豚熱に対する予防: 10年先を見据えた新型ワクチンの開発

我が国がワクチン接種を中止し清浄国に復帰する最終段階には、諸外国で利用が始まっているマーカーワクチン[26,27]の実用化が望まれる。野外感染による抗体とワクチン抗体を識別可能で[21]、ワクチン中止を見極めるのに有効である(図7)。ただし、マーカーワクチンと

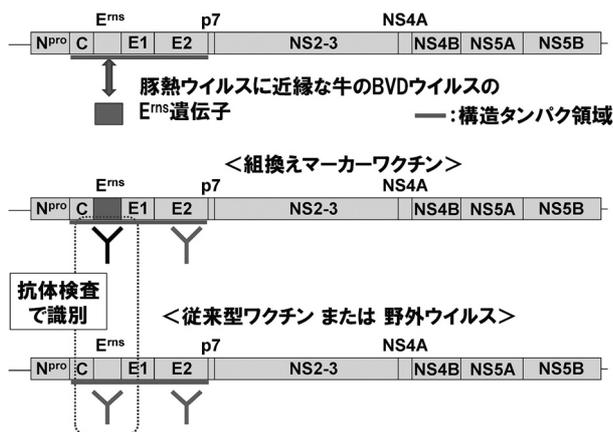


図7. 豚熱マーカーワクチンの原理の1例

それを識別するELISAを両方組み合わせて飼養豚での豚熱の撲滅を成功させた例は世界的にない。エビデンスの積み重ねによる有効性と精度の高いマーカーワクチン戦略を、海外研究機関と協力しながら検討する必要がある。

10. イノシシ対策：個体数管理、ワクチン、そしてリスク分析

日本での豚熱撲滅の鍵は、ウイルスの元栓であるイノシシにおけるウイルスの感染を抑えることである。すでに2018年9月の初発生から1年半が経過している。もしウイルス感染が養豚場のみであったと仮定すると、ウイルスの封じ込めは達成され、清浄国に復帰していただろう。問題が長期化する要因が、イノシシにおけるウイルスの蔓延である。豚熱ウイルスのイノシシにおける感受性は、豚と同等と考えて良く、野外においても感染して死亡するものや、長期間ウイルスをまき散らしながら野山を走り回るものがある^[28]。

国と都道府県はイノシシ対策として以下を進めている。

①イノシシの個体数を減らすための積極的な捕獲（罾猟または銃猟）、②野外で発見された死亡イノシシ（次の感染源）の適切な処分、③ヨーロッパで実績のあるイノシシに対する経口餌ワクチン（弱毒生ワクチンC株を含有）の散布（図8）などがその柱である。これらの対策は過去にヨーロッパでの経験^[29,30]を基に立案され、実行されている。しかし相手が野生動物であり、かつ日本特有の地理条件のため、対策に100%の効果を期待するのは難しく、効果が見えるまでに時間を要する。対策の実施にあたっては、費用対効果を検証し、適宜軌道修正が必要である。またイノシシに用いることができる経口餌ワクチンは、現在使用されている海外製品しか存在しない。自然環境中で安定かつ、若齢イノシシも



図8. 日本の豚熱のイノシシ対策に用いられている経口ワクチン（ドイツFriedrich Loeffler Institute提供）

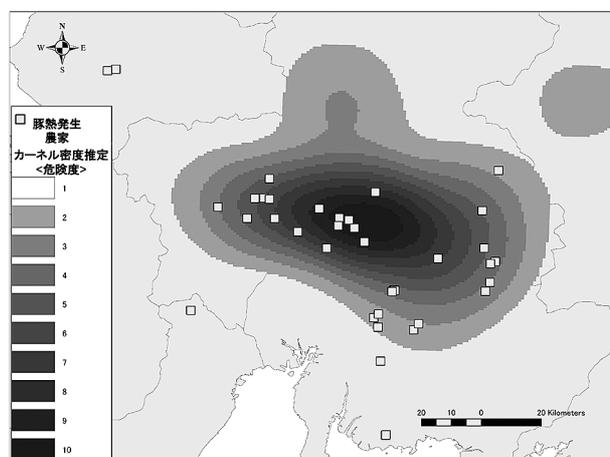


図9. イノシシにおける豚熱のカーネル密度推定と発生農家の位置

2019年11月までに報告されたイノシシおよび豚における豚熱確認情報を用いて作成した。発生農家の多くがイノシシによる豚熱発生危険度が高い地域に位置しているのに対し、イノシシによる感染の危険度が低い地域でも発生農家が確認されていることがわかる。

免疫を付与することができる改良型ワクチンの開発が望まれる。

イノシシ対策には、ウイルスとイノシシの専門家に加え、ウイルス学および生態学的な情報を基にデータを解析し、新たな方策を立てるリスク分析が重要である。これまでの養豚場における豚熱の発生には感染イノシシが深く関わること、またイノシシにおけるウイルスの拡散においてイノシシ→イノシシ間の伝播だけでなく、イノシシ→ヒト→イノシシのように人間がウイルスを機械的に長距離運ぶことが疫学的解析から示されている^[31,32]。現場で得られた情報を集約し、それを疫学的解析手法によって有益なデータに変換することにより、より効果的な疾病対策の立案が可能となる（図9）。さ

らに、視覚的および定量的なデータの提供はより多くの利害関係者から対策実施の理解を得ることができる。

11. 養豚場におけるバイオセキュリティー

口蹄疫、アフリカ豚熱、鳥インフルエンザなどと同様、豚熱は「越境性動物感染症」の最重要疾病の1つであり、近隣国の発生状況、発生国からの観光客の増加を鑑みれば、今回のウイルスとは別のウイルス侵入による発生が北海道で起きてもおかしくない。では実際に農場が直面するウイルスの暴露量はどの程度であるか、我々の実験成績と参考文献からの情報^[33,34]を整理して表3にまとめた。ウイルスは細菌とは異なり、生きた動物の細胞の中だけでしかその数を増やせない。豚熱ウイルスは蚊やダニが生物学的ベクターになることはなく、豚とイノシシの体内だけでその数を増やすことができる。よって感染した豚、イノシシとの接触が汚染の度合いが最も高い。また環境中では、豚肉内への混入も含め、有機物存在下でウイルスは感染性を長く持ち続ける。また湿度が高く、低温、暗所であるほどウイルスの生存期間は長い。一方、逆性石けんや消毒用アルコールを含む市販の消毒薬は豚熱ウイルスの不活化に有効である。ただし、反応温度や有機物の混入により消毒薬の効果が激減するものもあるので、使用説明書や家畜保健衛生所などからの情報を参考に適切な濃度で薬液を調整する必要がある。

作業服の着替え、消毒の徹底、野鳥や野生動物の侵入防止。一見地味に見えるが、これが過去の発生の教訓を生かした有効な対策である。ただし、上述の通り消毒1つを例にとっても、科学的知見に基づいた正しい情報に沿って対策を実行する必要がある。農家の方が消毒していると主張しても、専門家には実を伴った消毒が実行されていないと判断されることもあるので注意する。

表3. 豚熱ウイルスの環境中での生残

・豚の体内	感染後、急速に増殖。翌日からウイルス排泄。最大10 ⁹ コ/g 慢性経過でも死亡までウイルスを排泄 →ウイルスは増え続ける
・豚肉	冷凍肉：4年、冷蔵肉：3カ月、20℃：4日、65℃：30分、71℃：1分
・糞尿中	<糞便中> 5℃：66日、20℃：5日、30℃：1日 <尿中> 5℃：20日、20℃：2日、30℃：1.5日
・消毒薬液中*	5℃：800倍、25℃：3200倍の希釈倍率で完全死滅に10分
・環境因子**	<温度> 37℃：7時間、90℃：1分 <pH> pH 3.0：5時間、pH 7.0：50時間（共に21℃）

*：100 ml中に塩化ジデシルジメチルアンモニウム10 gを含有する薬剤を有機物なしの条件での評価
**：湿度、有機物の混入、紫外線照射などの影響も考慮が必要

12. おわりに：次世代の育成が急務

国内で発生している豚熱を制御するためには、科学的エビデンスに基づいた政策への提言とその実行、時代に合わせた診断法やワクチンの改良とその普及が不可欠である。豚熱の発生がなかった26年間、日本における豚熱ウイルスの研究が弱体化したのは明白である。野生イノシシからの豚熱ウイルスの駆逐には相当の年月を要すると考えられ、多方面にわたる研究及び診断に携わる人材の育成が急務である。

謝辞

本稿を準備するにあたり、豚熱の研究を26年間続けることを支えてくださった、北海道大学名誉教授の清水悠紀臣先生および喜田 宏先生、元日本獣医生命科学大学教授の故 福所秋雄先生に深くお礼申し上げます。また、図8を提供頂いたドイツ Friedrich Loeffler Instituteの Sandra Blome博士にお礼申し上げます。さらに図9を提供頂いた北海道大学人獣共通感染症リサーチセンターの磯田典和特任准教授および伊藤 聡博士にお礼申し上げます。

引用文献

[1] 迫田義博：英国の豚コレラ発生から学ぶこと、日本豚病学会報、38、14-17 (2001)

[2] Smith DB, *et al.* Proposed revision to the taxonomy of the genus Pestivirus, family Flaviviridae, J Gen Virol, 98, 2106-2112 (2017):

[3] Jo WK, *et al.*: An evolutionary divergent pestivirus lacking the N^{pro} gene systemically infects a whale species, Emerg Microbes Infect, 8, 1383-139 (2019)

- [4] Sakoda Y, *et al.* : Genetic heterogeneity of porcine and ruminant pestiviruses mainly isolated in Japan, *Vet Microbiol*, 65, 75-86 (1999)
- [5] Postel A, *et al.* : Reemergence of classical swine fever, Japan, 2018, *Emerg Infect Dis*, 25, 1228-1231 (2019)
- [6] Postel A, *et al.* : Presence of atypical porcine pestivirus (APPV) genomes in newborn piglets correlates with congenital tremor, *Sci Rep*, 6, 27735 (2016)
- [7] Postel A, *et al.* : High abundance and genetic variability of atypical porcine pestivirus in pigs from Europe and Asia, *Emerg Infect Dis*, 23, 2104-2107 (2017)
- [8] Enkhbold B, *et al.* : Genetic and virulence characterization of classical swine fever viruses isolated in Mongolia from 2007 to 2015, *Virus Genes*, 53, 418-425 (2017)
- [9] Kameyama KI, *et al.* : Experimental infection of pigs with a classical swine fever virus isolated in Japan for the first time in 26 years, *J Vet Med Sci*, 81, 1277-1284 (2019)
- [10] Munoz-Gonzalez S, *et al.* : Postnatal persistent infection with classical swine fever virus and its immunological implications, *PLoS One*, 10, e0125692 (2015)
- [11] Cabezon O, *et al.* : Post-natal persistent infection with classical swine fever virus in wild boar; A strategy for viral maintenance? *Transbound Emerg Dis*, 64, 651-655 (2017)
- [12] Ruggli N, *et al.* : Classical swine fever virus can remain virulent after specific elimination of the interferon regulatory factor 3-degrading function of N^{pro}, *J Virol*, 83, 817-829 (2009)
- [13] Tamura T, *et al.* : N^{pro} of classical swine fever virus contributes to pathogenicity in pigs by preventing type I interferon induction at local replication sites, *Vet Res*, 45, 47 (2014)
- [14] Tews BA, *et al.* : Mutation of cysteine 171 of pestivirus E^{rns} RNase prevents homodimer formation and leads to attenuation of classical swine fever virus, *J Virol*, 83, 4823-4834 (2009)
- [15] Meyers G, *et al.* : Bovine viral diarrhoea virus: prevention of persistent fetal infection by a combination of two mutations affecting E^{rns} RNase and N^{pro} protease, *J Virol*, 81, 3327-3338 (2007)
- [16] Python S, *et al.* : Efficient sensing of infected cells in absence of virus particles by plasmacytoid dendritic cells is blocked by the viral ribonuclease E^{rns}, *PLoS Pathog*, 9, e1003412 (2013)
- [17] Tamura T, *et al.* : Selection of classical swine fever virus with enhanced pathogenicity reveals synergistic virulence determinants in E2 and NS4B, *J Virol*, 86, 8602-8613 (2012)
- [18] Hoffmann B, *et al.* : Validation of a real-time RT-PCR assay for sensitive and specific detection of classical swine fever, *J Virol Methods*, 130, 36-44 (2005)
- [19] Sakoda Y, *et al.* : Establishment of a serum-free culture cell line, CPK-NS, which is useful for assays of classical swine fever virus. *J Virol Methods*, 75, 59-68 (1998)
- [20] Sakoda Y, *et al.* : Development and evaluation of indirect enzyme-linked immunosorbent assay for a screening test to detect antibodies against classical swine fever virus, *Jpn J Vet Res*, 60, 85-94 (2012)
- [21] Meyer D, *et al.* : The double-antigen ELISA concept for early detection of E^{rns}-specific classical swine fever virus antibodies and application as an accompanying test for differentiation of infected from marker vaccinated animals, *Transbound Emerg Dis*, 64, 2013-2022 (2017)
- [22] Itakura Y, *et al.* : A cloned classical swine fever virus derived from the vaccine strain GPE⁻ causes cytopathic effect in CPK-NS cells via type-I interferon-dependent necroptosis, *Virus Res*, 276, 197809 (2020)
- [23] Tetsuo M, *et al.* : Development of a high-throughput serum neutralization test using recombinant pestiviruses possessing a small reporter tag, *Pathogens*, 9, 188 (2020)
- [24] Blome B, *et al.* : Classical swine fever vaccines- State-of-the-art, *Vet Microbiol*, 206, 10-20 (2017)
- [25] Shimizu Y, *et al.* : A mutant of hog cholera virus inducing interference in swine testicle cell cultures, *Am J Vet Res*, 31, 1787-1794 (1970)
- [26] Lim SI, *et al.* : Assessment of the efficacy of an attenuated live marker classical swine fever vaccine (Flc-LOM-BE^{rns}) in pregnant sows, *Vaccine*, 37, 3598-

- 3604 (2019)
- [27] Blome S, *et al.* : A decade of research into classical swine fever marker vaccine CP7_E2alf (Suvaxyn[®] CSF Marker); a review of vaccine properties, *Vet Res*, 48, 51 (2017)
- [28] Petrov A, *et al.* : Comparative analyses of host responses upon infection with moderately virulent classical swine fever virus in domestic pigs and wild boar, *Virology*, 11, 134 (2014)
- [29] Rossi S, *et al.* : Preventive vaccination contributes to control classical swine fever in wild boar (*Sus scrofa* sp.), *Vet Microbiol*, 142, 99-107 (2010)
- [30] Moennig V : The control of classical swine fever in wild boar. *Front Microbiol*, 6, 1211 (2015)
- [31] Isoda N, *et al.* : Dynamics of classical swine fever spread in wild boar in 2018-2019, Japan, *Pathogens*, 9, 119 (2020)
- [32] Ito S, *et al.* : Role of wild boar in the spread of classical swine fever in Japan, *Pathogens*, 8, 206 (2019)
- [33] Edward S : Survival and inactivation of classical swine fever virus, *Vet Microbiol*, 73, 175-181 (2000)
- [34] Weesendorp E, *et al.* : Survival of classical swine fever virus at various temperatures in faeces and urine derived from experimentally infected pigs, *Vet Microbiol*, 132, 249-259 (2008)