

温度感受性マイコプラズマワクチン

— 20年間の野外使用経験、鶏舎試験、そして誤った概念 —

オーストラリア・バイオプロパティーズ社 *Dr. Chris Morrow*

メルボルン大学教授 *Dr. Kevin Whithear*

International Hatchery Practice – Volume 25 Number 5

マイコプラズマ・ガリセプチカム (MG) が集約飼育される鶏における主要な疾患原因として認識されるようになった当初、その防御には二つ対応策が考えられた。

一つ目は抗生物質を使用するというものであったが、MGを完全に根絶できない薬剤が多いことがまず大きな問題として浮上し、その後、耐性獲得および薬剤残留の問題が相次いだ。

二つ目は、マイコプラズマは世界的な根絶が可能という考えであった。この考えは、基礎鶏や原種鶏の育種段階において成功を収め、養鶏業界への清浄種鶏の供給を可能にしたが、水平伝播と根絶の取組みが断片的なものであったことにより、生産段階においては完全な成功を収めることはできなかった。

この原因の一つとして、飼育密度の高い地域ではマイコプラズマが農場間で空気感染するということが挙げられる (図1)。自身の農場のバイオセキュリティをいかに向上させたところで、自分でコントロールできない近隣養鶏場や他の感染源からの汚染によって破られる可能性がある。



Fig. 1. Risk factors for transmission of MG and MS between flocks. Distance is the most important factor for decreasing risk and the basis of good biosecurity.

これを受けて、次の試みとして上がってきたのが、ワクチン導入によって鶏マイコプラズマ病を防御するというものであった (表1)。

初期のワクチンの問題点を解決すべく、次世代のワクチンが次々に開発された。当初は疾病自体を問題としていたが、近年になり野外株の根絶に焦点が置かれるようになった。

第三世代であるMGワクチンts-11は、特異的に弱毒化〔温度感受性（temperature sensitive : ts）に基づいて選抜〕し、MG野外株の攻撃に対抗するために選抜した、初の市販MG生ワクチン（日本において、Mg生ワクチン（NBI）として販売：訳者注）である。

オーストラリアにおけるts-11株の野外試験では、ワクチン未接種でMGに感染しなかった対照鶏群と比較しても、ワクチン接種による生産性における不利益は認められず、異令群混飼のMG汚染農場では雌1羽あたりの産卵数が8個増加した。

ts-11ワクチンは、オーストラリアにおいて約20年前に現場に導入され、その成功を土台にマイコプラズマ・シノピエMS-H株ワクチン（日本において、MS生ワクチン（NBI）として販売：訳者注）が開発された。ここで、これらのワクチンに関するその後の経緯を振り返ってみたいと思う。

表1. 鶏マイコプラズマワクチン 進展の歴史

ワクチン戦略	例	利点	欠点
1960年代 不活化細菌ワクチン	多数	生抗原ではないため病原性は復帰しない。	免疫持続期間に限られる。産卵開始が遅れる。野外株や垂直感染を制御できない。
1960年代 第1世代 暴露制御型生ワクチン	地域性野外株や育種群から垂直感染由来の株。	産卵期前に野外株感染させることにより、産卵期の産卵低下を防御。	不顕性感染により1羽あたり20個程度の産卵損失、飼料効率（FCR）等の低下。
1970年代 第2世代 中等毒株生ワクチン	F株 6/85株 K5831株 他	中等・弱毒株で製造された生ワクチン。保証されている一定期間中の病原性復帰に関して心配はない。	免疫原性と病原性に直接的な関連がみられる。
1980年代 第3世代 弱毒化生ワクチン	ts-11株 MS-H株	免疫抗原と病原性抗原の関連が分けられる。	子孫の保護には及ばない。
1990年代 ベクター系ワクチン	MG poxベクターウイルス 遺伝子組換え型（GMO）	血清学的応答がない。	免疫持続期間中は、限られたMG抗原に対しても、限られた免疫原性しか発揮できない。

表1に、鶏マイコプラズマ病に対するワクチン接種の歴史をまとめた。ts-11ワクチンの大きな利点は、弱毒化によって高い安全性を確保しながらも、免疫原性を維持していることにある（防御効果があるが、必ずしも血清抗体を誘導するとは限らない）。

伝播に関する誤った概念

鶏のマイコプラズマには多くの通説がある。米国および英国における養鶏管理者の間では、MSは空気感染しないと考えられていた。この誤った通説は、マイコプラズマの専門家が、生産管理者の影響を及ぼす範囲に関する伝播経路を強調し、生産管理者がコントロールすることの出来ない（と考えられた）経路を軽視したことから生まれた。

養鶏場の配置設計（たとえ鶏舎間隔が約400メートルも離れていたとしても）や感染源となりうる他の農場との距離は変えることができないのだから、管理可能な感染の進入路（従業員の移動など）に集中しようではないか、というのがこの根拠となっている。しかし、保険に入るような感覚で、生ワクチンによってこれらの感染源に対する防護効果を得ることができるとの認識の上に立った検討が必要である。

養鶏経営のすべての段階におけるマイコプラズマの根絶という最終目標が養鶏管理者たちの固定観念として強く残っているが、これは効果的な生ワクチンが開発される前に生まれた考えである。ワクチンによって感染への抵抗力を上げて感染の危険性を減らすことができるのに、なぜ感受性の高い種鶏を集団で常に感染のリスクに曝しておく必要があるのか？

今あるワクチンは十分な役割を果たしているのだろうか？ ts-11株によって賦与した免疫をMG野外株が打ち破ることができるという考えは誤解あるいは根拠のない作り話であり、複数の野外試験によってその誤りが証明されている。未感染の鶏群へのマイコプラズマの空気感染は二段階で起こる。第一段階では、おそらく空気によって病原体が運ばれ、鶏群内で1羽か数羽でも感染が起こると、直接接触（第二段階）によって桁違いに高い効率で急速に感染の水平伝播が起こる。

KlevenおよびFerberweeによる野外試験では、感染鶏を混入させることによるMGの直接伝播が検証され、これが感染の第二段階の促進要因であることがわかった。個体同士が直接接触できる状況下では、直接接触のない場合に比べて、マイコプラズマによる攻撃の影響がはるかに大きかった（Ferberweeの実験の対照群において、65 cm離れたケージ間では感染鶏からの伝播が観察されなかったことから明らかである）。この野外試験の確認を行うには、おそらく、野外株を使用した実験室内の用量反応試験が必要である。

野外株による攻撃からの防御

温度感受性ワクチンは、他の農場や農場内の他の鶏舎の感染鶏由来のMGの攻撃に対して十分な防御効果をもたらす。実際、感染鶏と直接接触しない限り、最強の野外株に対しても十分な防御効果を発揮するものと思われる。

異令群混飼農場においてワクチン接種は累積的效果が得られ、ワクチンの使用期間が長いほど効果が高いことが世界各地で報告されている（そして通常、血清学的反応の低下が見られるが、これは野外株の攻撃の消失を示唆している可能性がある）。つまり、ワクチン

接種の継続性が鍵となっているのである。衛生上および生産上の利益が先んじて現れるものの、その後も血清学的には上昇はみられない。抗体反応は、ワクチンの効果が不完全であることを意味しているものではない。それは単に攻撃感染と抵抗性の獲得を意味しているとみられる。攻撃感染のリスクを抑えるには、バイオセキュリティが必要であることは言うまでもない。

表2. 野外試験における液性免疫抗体検査とMG攻撃試験からの防御評価のまとめ

群	攻撃試験時の抗体価	攻撃試験後の気管粘膜厚による免疫評価
非接種対照群	非検出。	強毒株MGの攻撃により、気管粘膜肥厚がみられ、防御できず。
ワクチン接種抗体非検出群	非検出。	気管粘膜の肥厚はみられず、防御した。
不活化細菌ワクチン接種群	ほぼすべての鶏から血清平板凝集反応(RSA)法で4倍以上のMG抗体価を検出。	強毒株MGの攻撃により、気管粘膜の肥厚がみられ、防御できず。

3週齢でワクチン接種、
17週齢で攻撃試験後の気管粘膜厚



3週齢でワクチン接種、
非攻撃対照の気管粘膜厚



非接種対照

17週齢で攻撃試験後の気管粘膜厚



図2.MG 攻撃試験後の気道粘膜厚

攻撃時点ではどの鶏群からも測定可能な抗体は検出されない(表2)。

上写真(非接種攻撃群)で典型的なマイコプラズマ病変が見られる。

また、液性免疫が感染を防御しているというのも誤った概念である。現場においてts-11 ワクチン及びMS-Hワクチンを接種した鶏において見られる血清学的反応の低さは、獣医師および生産者を不安にさせることが多い。移行抗体が孵化したヒナを感染から守るという証拠はない(野外株に感染した鶏では、胚の生存率が改善され、垂直伝播の有効性が上昇

するかもしれないが)。生ワクチンによって賦与される有効免疫は、気道粘膜表面に局限し、また、このような免疫は必ずしも液性抗体価と比例するわけではない。ある一連の実験では、ts-11ワクチン接種後の血清学的応答の低い鶏を野外から実験室へ移して攻撃を行っている。これらの鶏には有意な防御効果が見られた。

実際にこれらの実験においては、MG不活化ワクチンを接種し液性抗体価が非常に高い鶏との比較が行われたが、これらの鶏では経気道攻撃に対する防御効果が認められなかった。

この液性免疫に対する評価は、成功したひな白痢の撲滅計画において抗体の検出によって感染個体を特定したことに端を発する。鶏脳脊髄炎ウイルス抗体を産卵前に検査して鶏脳脊髄炎ワクチン接種効果のモニタリングを行った経験に加え、抗体陽性であれば産卵期における鶏脳脊髄炎からの完全な防御が期待できたことから、多くの獣医師・養鶏管理者がts-11ワクチンにも同じ血清学的考え方で理解しようとしたのだろう。

このようなモデルはマイコプラズマワクチンのモニタリングには適さない。マイコプラズマ感染は慢性的であり、(鶏脳脊髄炎ウイルスとは異なり)液性免疫ではなく粘膜免疫が重要性を持つからである。広く使用されている鶏用ワクチンの中には、マレック病ワクチンやコクシジウム症ワクチンなど、単に液性免疫抗体の検出だけでワクチン投与の評価ができないものも多くある。実際我々は、このような新世代ワクチンの投与に関しては、研修プログラム、監査および疾病発生のモニタリングを通して品質管理を行っている。

結論

本稿の議論を踏まえ、鶏マイコプラズマ病ワクチンに必要とされるのは、低強度の感染攻撃に対する防御効果と野外株の増殖と伝播を減弱させる効果であるということを強く主張しておこう。この目的はいずれも温度感受性ワクチンによって達成が可能であり、世界中の生産者が旧世代ワクチンの不利益を被ることなくこれらのワクチンの恩恵を受けている。ワクチン接種や野外株の攻撃をモニタリングするために、血清学的応答を確認する必要があるのだろうか？鶏が守られている限り、誰もそんなことは気にしないだろう。現場における問題の分析のため、我々はゲノム解析を利用した高度な菌株識別法を開発した。温度感受性ワクチンは、オーストラリアおよび世界各地において、日常的な抗生物質の投与を必要としない鶏卵および鶏肉の生産を可能にした。1滴のワクチンを点眼するだけで、生産期間を通して鶏に免疫を賦与することが可能である。

表 3. 外見上のワクチン投与の失敗についての調査

症状	考えられる原因	解説および対応策
Mg ts-11 株を接種した鶏で呼吸器症状又は咳がみられる。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ MS に感染していないか確認。 ➤ ワクチン接種の失敗。 	MS の野外感染でも Mg と似たような症状を起こすことがある。
臨床疾患あり、野外株感染が認められる。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 冷凍輸送系の問題。 ➤ 誤ったワクチン接種方法。 ➤ ワクチン接種直後に野外株の攻撃を受けた。 ➤ ワクチネーションの前後に抗生物質の投与をした。 	<p>ワクチンは取り扱いに注意し、点眼によって正確に接種すること。</p> <p>野外株攻撃を受ける3週間前にはワクチンを接種すること。</p>
ワクチン接種群と非接種群の違いがみられない。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 野外株の攻撃を受けていない。 ➤ 比較試験中あるいは野外からの攻撃中、対照群への抗生物質の投与を行った。 	コントロール群への処置（定期的な抗生物質の飼料添加）を行うことで接種効果が干渉されたり、不明瞭になることがある。
血清学的応答がみられない。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 一般的には接種後に野外株の攻撃がなかった場合に抗体上昇はみられない。 ➤ ワクチン接種失敗の可能性あり。 	<p>内部的に、ELISA キットのバッチ間の差を比較・補正する目的で常時陽性、陰性および弱陽性血清を保存しておくこと。</p> <p>PCR によって、鶏群のワクチン株を明らかにできる。</p>
血清学的に強い反応が見られる。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 野外攻撃の影響であり、ワクチン接種効果が見られないという意味ではない。 	ワクチネーションの失敗は臨床症状として表れるもので、血清学的反応で判断するものではない。
場内鶏群へのワクチン接種が進むに連れ、血清反応がみられなくなった。	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 野外株からの攻撃が消えつつある。 	おそらくワクチン接種の失敗というより、ワクチン効果があったと考えられる。

出典：International Hatchery Practice— Volume 25 Number 5 p13-15