

国産食肉の安全・安心 2020

安全対策 の現状

ウイルスの感染やアレルギーに
どう対処するか



● 食肉学術情報収集会議

座長

上野川 修一 東京大学名誉教授

委員

板倉弘重 茨城キリスト教大学名誉教授

喜田 宏 北海道大学 人獣共通感染症リサーチセンター特別招聘教授・統括

柴田 博 桜美林大学名誉教授

清水 誠 東京農業大学客員教授／東京大学名誉教授

西村敏英 女子栄養大学教授／広島大学名誉教授

松川 正 元農林水産省畜産試験場長

宮崎 昭 京都大学名誉教授

吉川泰弘 岡山理科大学獣医学部長・教授／東京大学名誉教授

(五十音順／敬称略)



はじめに

Introduction

公益財団法人日本食肉消費総合センターは、食肉に関する総合的な情報センターとして、消費者の皆様へ「国産食肉の安全・安心」に関する情報を提供してまいりました。

豚熱や鳥インフルエンザなどの家畜伝染病による殺処分への報道、腸管出血性大腸菌症（O-157）やサルモネラ菌による食中毒事故の発生、食品添加物や加工食品の摂取に対する不安感などにより、消費者の方々は、食の安全・安心に高い関心を示されています。

当センターの主催する「食肉学術フォーラム」において、医学、獣医学・畜産学、食品科学・栄養学などの専門家の方々へ食の安全・安心に関するテーマについて検討・協議いただき、その結果を要約したのが本誌です。

平成30年に26年ぶりに豚熱が国内発生し、いまだ終息しないこと、令和2年2月以降、新型コロナウイルス感染症が流行していること、ウイルスによる人獣共通感染症への関心が高まっていることなどから、令和2年度においては、伝染性疾病に関する事項をメイン・テーマに取り上げました。

また、幼児の死亡事故の発生などから知見の習得や対応の強化が求められる食物アレルギー、ゲノム編集技術などの家畜改良への活用、高圧による微生物制御技術をテーマに検討・協議を行いました。

豚熱や鳥インフルエンザのウイルスは、人には感染せず、豚肉や鶏肉・鶏卵を食しても問題はありませんが、家畜が感染した場合には、重篤な被害をもたらします。豚熱、鳥インフルエンザなどの伝染病対策の基本は、病原となるウイルスを農場内に侵入させないことですが、侵入を許した場合の対策の要は、感染家畜の摘発・淘汰になります。

最後になりましたが、「食肉学術フォーラム」にご参画いただいた諸先生方、ご指導・ご後援いただいた農林水産省生産局および独立行政法人農畜産業振興機構の関係各位に厚く御礼申し上げます。

2021年3月

公益財団法人 日本食肉消費総合センター

理事長 田家邦明

国産食肉の安全・安心 2020

安全対策の現状

ウイルスの感染や

はじめに	公益財団法人 日本食肉消費総合センター理事長 田家邦明	1
Prologue	プロローグ	4

SECTION 1 ウイルスの脅威とワクチン

1 人獣共通感染症と新型コロナウイルスについて

人に感染するリスクが最も高いコロナウイルス。
終息は簡単ではありません

岡山理科大学獣医学部長・教授／東京大学名誉教授 吉川 泰弘 6

2 感染症対策に資する抗体・ワクチン研究の動向

多くのワクチンは感染前に防御免疫を獲得することが目的。
健康な人に接種するため安全性が最も重要です

国立感染症研究所免疫部部長 高橋 宜聖 16

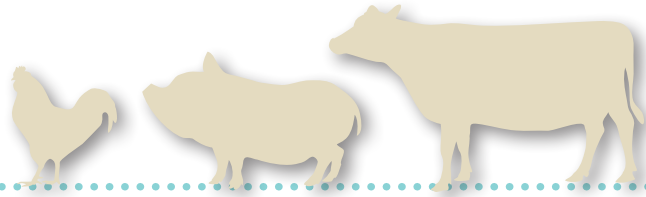
3 豚熱 (CSF) とアフリカ豚熱 (ASF) の現状と課題

豚熱の感染防止は一にも二にも衛生対策。
ドイツやリトアニアの徹底した管理を見習うべきです

北海道大学大学院獣医学研究院微生物学教室教授 迫田 義博 26



アレルギーにどう対処するか



SECTION

2 安全性の追求

1 高圧による微生物制御技術について

高圧による食品加工のメリットの1つは微生物制御による賞味期限の延伸です

新潟大学大学院自然科学研究科教授 西海 理之

38

2 食物アレルギーの現状と課題

食物アレルギーはさまざまな機序で起こりますがこれからは特に経皮膚感作への対応が重要です

千葉大学予防医学センター特任教授 下条 直樹

46

SECTION

3 畜産ニューウェーブ

1 家畜改良における新しい技術の現状

経済形質に関与する遺伝子の位置がわかれば効率的、正確に牛の改良ができます

元農林水産省畜産試験場長 松川 正

58

プロローグ Prologue

新型コロナウイルスの世界的な感染拡大に歯止めがかかりません。どのように終息を迎えられるか、何びとも答えを持ちませんが、今号のウイルス、微生物、アレルギーにどう対処するかというテーマは時宜にかなっていると、秘かに自負しています。

トップバッターの吉川泰弘先生は人獣共通感染症の泰斗。そもそもウイルスとは何か。人獣共通感染症を起こすウイルスとは。新型コロナウイルス感染症とは。開発が進む治療薬やワクチンの現状など、今すぐ知りたい情報のてんこ盛りです。

国立感染症研究所の高橋宜聖先生もウイルス感染症がご専門。私たちの体に備わっている免疫と病原体とのせめぎあいについて解説いただき、「新型コロナワクチンの実用化に近いですが、健康な人に接種するのですから安全性が何より大事です」。

2018年9月、終息したはずの豚熱（CSF）が26年ぶりに日本国内で確認されました。政府は翌年10月から豚へのワクチン接種に舵を切りました。迫田義博先生は「感染防止は一にも二にも衛生対策。イノシシからのウイルス侵入対策を徹底している狩猟大国に学ぶべきです」。

食品を高圧処理する日本の技術は世界のトップレベルです。メリットの1つが微生物の制御。「保存料を使わず、低塩でも賞味期限を延伸できます。また肉を軟らかくしたり、アレルギーをある程度抑えるなど、可能性に満ちています」と西海理之先生。

食物アレルギーは今や小児科のみならず多くの診療科にとって重要な疾患です。特に花粉症患者の増加によって、「花粉に似た構造の野菜や果物による花粉関連食物アレルギー症候群が広がるのではないか」と、下条直樹先生は警鐘を鳴らします。

松川正先生には牛の改良にゲノム技術を駆使する最近の傾向についてお話しただきました。「成長率、産肉能力、泌乳量など経済に直結する形質は、これに関与する遺伝子座の染色体の位置を把握できれば、効率よく正確に牛の改良ができる時代です」。

毎年のインフルエンザはもちろん、新型コロナウイルス感染症、微生物、そしてアレルギーと、私たちを取り巻く目に見えないものたち。徒手空拳で立ち向かうのではなく、何が正しいのか、安全・安心につながる対策はとられているのか、情報収集能力をフル稼働させて、乗り越えることが求められています。



Section

1

ウイルスの 脅威とワクチン

1 人獣共通感染症と新型コロナウイルスについて

人に感染するリスクが最も高いコロナウイルス。終息は簡単ではありません

岡山理科大学獣医学部長・教授／東京大学名誉教授 吉川 泰弘



人類は有史以来、ウイルスと闘ってきました。紀元前のエジプトのミイラにも痕跡が見られた天然痘のウイルスは、1980年にWHOが世界根絶宣言を出しましたが、近くはSARS、MERS、慢性化したインフルエンザ、そして今回のCOVID-19。どう対応すればいいのでしょうか。人獣共通感染症がご専門の吉川泰弘先生に、終わりの見えないこの敵との付き合い方をうかがいました。

ヒトの感染症を起こすDNAウイルスはポックス、ヘルペスだけ

新型コロナウイルス感染症の世界的な蔓延によって、ウイルスへの関心が高まっています。そもそもウイルスとは何か。人獣共通感染症を起こすウイルス、従来のウイルスを超越した巨大核質DNAウイルス群、そして喫緊の課題である新型コロナウイルス感染症についてお話ししたいと思います。

まずウイルスについておさらいしておきます。通常の生物は核酸としてゲノム（全遺伝情報）の2本鎖DNA（デオキシリボ核酸）とmRNAの1本鎖RNA（リボ核酸）の両方を保有していますが、ウイルスの場合には核酸の形状によってDNAかRNAか、1本鎖か2本鎖か、といったゲノム本体の違いのほか、エンベロープ*1の有無などの違いがあり、実際にはかなりの多様性があります。

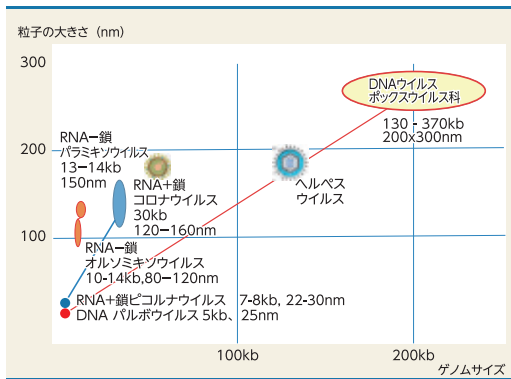
図表1はウイルスを一覧にしたものです。

DNAウイルスの多くは2本鎖あるいは1本鎖のDNAを、ウイルス粒子にパッケージしていて、非常に多様性があります。図には、ゲノムサイズとウイルスの粒子サイズが書いてありますが、最大のポックスウイルスのグループから、一番小さなパルボウイルスまで、ゲノムのサイズからすると70倍くらい違います。ウイルス粒子のサイズは直径で10倍、立体で考えれば10の3乗、1000倍くらい違います。

RNAウイルスの多くは線状の1本鎖RNAを持っていますが、遺伝子ごとにゲノムが分節しているものもあります。レオウイルスは2本鎖RNAを持つ例外です。1本鎖RNAウイルスには+鎖（mRNA型）と-鎖があり、+鎖のRNAウイルスはDNAウイルスほどではありませんが、コロナウイルスからピコルナウイルスまで、ゲノムでいうと15倍くらい、サイズでいうと5倍

*1 エンベロープ：ウイルスは遺伝情報である核酸とたんぱく質でできた殻（カプシド）に包まれ、一部のウイルスはさらに脂質でできた膜（エンベロープ）に包まれた構造になっている。

図表1 ウイルス群の多様性 (最大・最小)



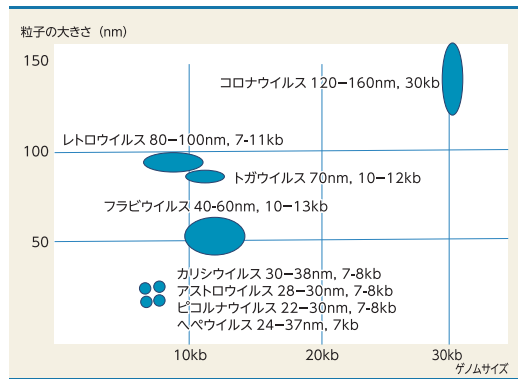
くらい (立体では100倍以上) の差があります。

一方、-鎖のRNAウイルスは、オルソミキソ、パラミキソウイルスなど、ゲノムサイズも粒子サイズもほとんど均一です。

DNAウイルス群は非常に多様で、ポックスウイルスが極端に大きくて、中位にヘルペスウイルスがあります。中型から小型にかけてアデノウイルス、その後、パルボウイルスまで、それぞれ小さなウイルスが分布しています。DNAのウイルスはそのくらいの多様性がありますが、実際にヒトに感染するウイルスは、大きいほうの2つのグループ、ポックスウイルスとヘルペスウイルスだけです。

ポックスウイルスはいろいろなグループが種を超えて動物からヒトに來ます。巨大なゲノム

図表2 +鎖RNAウイルス群の多様性は中程度



を持ち、200近い遺伝子をコードしており、最近になって、あとでお話する巨大核質DNAウイルス群に分類されました。

ヘルペスウイルスは軟体動物から哺乳類まで、 α 、 β 、 γ 亜科と、自然界ではものすごい種類がありますが、実際にヒトに來ることがわかっているのはアジア産のBウイルスと2019年に報告された豚のヘルペスウイルス (オーエスキー病) の2種類だけです。

それよりも小型のアデノ、パポバ、パピローマ、パルボ、ヘパドナを含めて、動物からヒトに來るウイルスは知られていません。思った以上に多様性のある中で、大きい2つのグループしか種を超えてヒトに來ないことがわかっています。

コロナなど人獣共通感染症の病原体になるRNAウイルス群

+鎖RNAウイルス群は、DNAウイルスほどではありませんが、その大きさ、ゲノムサイズには多様性があります。ゲノムサイズは30kb (キロベース) *2、粒子サイズが150nm (ナノメートル) の比較的大きなコロナウイルスから、一番小さいピコルナウイルスのグループではゲノムサイズが7~8kbで、粒子サイズは20~30nmです。図表2は図表1の一部を拡大した

ものですが、元のものを見るとわかるとおり、左寄りの中間から左下にかけてのグループになります。

+鎖RNAウイルスでは、比較的大型がコロナウイルス、そしてレトロウイルス (逆転写)、トガ、フラビウイルスまでは、拡大したもので中間に位置します。大きいほうはゲノムサイズ10kbから12~13kbで、粒子サイズ40~

*2 kb: キロベースと読む。塩基 (ベース) 1個を1bと表記。500個の塩基が並んだ核酸鎖は500bあるいは1k=1000なので0.5kb。1000kbは1Mb (メガベース) となる。

60nm、小さいほうはそのほぼ半分です。半分といっても、実際には立体でいうと3乗になりますから、8分の1～10分の1くらいの大きさになります。

比較的大型のコロनावirus、中等度の大きさのレトロウイルス、トガウイルス、フラビウイルスは、種を超えてヒトに来る人獣共通感染症の病原体です。

一方、カリシウイルスはサポウイルス、ノロウイルスを含みますが、これは本来ヒトのウイルスと考えられます。また、アストロウイルス、ピコルナウイルス群には、ヒトへの感染が疑われているものもありますが、明らかなものはあ

りません。小型のへペ（E型肝炎）ウイルスだけが例外で、種を超えて来ますが、それ以外にはありません。

+鎖RNAウイルスの中で最も大きなコロナウイルスは、ゲノムの多様性から、共通祖先から紀元前（BC）8000年ころに分岐したと考えられています。コウモリによって拡散した α コロナウイルス属はBC2400年、 β コロナウイルス属はBC3300年です。鳥によって拡散した γ コロナウイルス属はBC2800年、 δ コロナウイルス属はBC3000年とされ、大体紀元前3000年ですから、宿主域の拡大はそれほど古くはない、比較的新しいグループということになります。

人獣共通感染症を起こすウイルスの5つの特徴

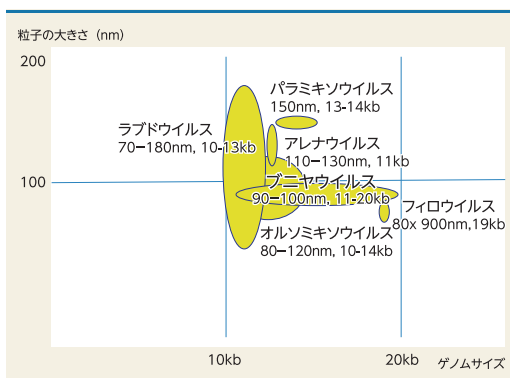
他方、-鎖のRNAウイルス群ですが、図表3は最大に拡大してあります。大体10kbから20kb、100nmというサイズの中にほとんどのウイルスが入ります。極めて均一なグループだといえます。ゲノム構造もNP-P-M-GP-Lと基本的に共通です。

その特徴ですが、-鎖ではパラミキソウイルス、アレナウイルス、ラブドウイルス、ブニヤウイルス、フィロウイルス、オルソミキソウイルス科すべてに人獣共通感染症の病原体がいます。人獣共通感染症の教科書は、半分以上がこのグループのウイルスについての説明です。なぜなのでしょう。

RNAウイルスは独自の複製酵素を持ち、細胞質で増殖できます。しかし-鎖の場合は、自分の複製酵素で- RNAから+ RNAに複製し、mRNAとしてたんぱくを合成し、さらに+ RNA

から- RNAに転写する必要があります。1本鎖で、比較的小ミスリーディング（読み間違いによる複製エラー）を起こしやすいRNA複製酵素を持っているので、変異頻度が高いことが挙げられます。2本鎖でないので不安定で、復元が困難なため、ミスリーディングがそのまま残り、変異が蓄積する、見かけ上変異を起こしやすい

図表3 一鎖RNAウイルス群は非常に均一



ヘルペスウイルスを含めて、2本鎖RNAのレオウイルス、一鎖のRNAウイルス、+鎖のRNAウイルスです。この1番手、2番手が、私たちが人獣共通感染症のウイルス学で教えるウイルスということになります。

他方、+鎖RNAウイルスのへペ、カリシ、アストロウイルス、DNAウイルスではアデノを

含めてヘパドナ、パルボ、パポバウイルスなどは、なかなか種を超えません。ヒトに来るウイルスだけが教科書に載りますから、どんなウイルスも来るように見えますが、ウイルス全体から見ると、それぞれのウイルスの特性に従って、種を超えやすいか超えにくいという特徴があるということになります。

注視すべき桁違いに大きい巨大核質DNAウイルス群の登場

最近、ウイルス学で大分類として出てきたのが、巨大核質DNAウイルス群 (Nucleocytoplasmic large DNA virus : NCLDV) といわれるグループです。私たちがこれまで慣れ親しんできた従来のウイルスを全く超越した存在で、将来、ヒトで流行するリスクは高いかもしれないという危惧があるので、取り上げました。

図表5はウイルスの大きさを比較したものです。ポリオウイルスが一番小さいとしてこれをベースにし、7400塩基で1単位、遺伝子はポリプロテインのコードの3遺伝子ですが、これを1単位、ウイルスの粒子サイズ20nm (ナノメートル) を1単位とします。すると、麻疹ウイルスは大体1万7000塩基でゲノムサイズとしては2倍、遺伝子としても2倍、大きさは立体なので5倍の3乗で125倍になります。Bウイルス (ヘルペス) は15万塩基、80遺伝子、100~250nmなので、それぞれゲノム22倍、遺伝子27倍、粒子サイズは1000倍です。

しかし、ここに登場する巨大ウイルス群は、メガウイルスは126万塩基、パンドラウイルスが247万塩基と桁が違っています。パンドラウイルスの遺伝子数は2256個ですから、この辺

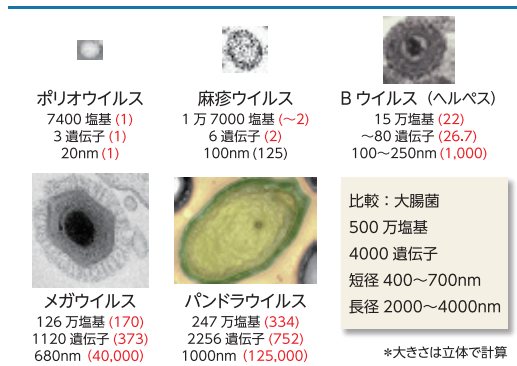
になるとウイルスよりも細菌と比べたほうがいいので、比較として大腸菌が載せてあります。大腸菌は500万塩基 (ちなみに細菌のマイコプラズマは約58万塩基) ですから、パンドラのほぼ倍、遺伝子もほぼ倍くらい、サイズは2倍から3倍くらいです。

2003年に新しく巨大ウイルスとして出てきたのがミミウイルスです。生命の進化、分岐から考えてみると、40億年前に原核生物のバクテリアが誕生し、20億年前に真核生物が分岐した時、すでに巨大核質DNAウイルス群は、原生生物 (アメーバ、藻類) に感染したのかもしれませんが。メガウイルス、ミミウイルス、フィコドナウイルスなどです。

最近、同じ単細胞の真核生物から分かれた藻類である渦鞭毛藻^{うずべんもうそう}*3の中に巨大ウイルスが発見されたり、軟体動物のアワビの筋萎縮症が巨大ウイルスであると判明し、2020年5月の『Scientific Re-ports.2020,10,4620』に載りました。

ずっと下ってカンブリア紀 (5億4000万年前) に、いわゆる生物爆発が起こるわけですが、その最初のグループがこのアワビの筋萎縮症ウ

*3 渦鞭毛藻：赤潮を形成することで有名な藻。最大で180Gbpにも達する巨大ゲノムを持つことが知られている。



ウイルスです。

その後、軟体動物、甲殻類にイリドウイルスが感染、魚類、両生類、爬虫類、昆虫にもイリドとアスコウイルスが感染し、昆虫、鳥類、哺乳類にアスファウイルスとポックスウイルスが感染するというかたちです。

最近はさらに巨大なものが出てきています。シベリアの凍土から見つかったピソウイルス (Pithovirus) のグループは大腸菌とほぼ同じ大き

さです。大きかったミミウイルスでも大腸菌のほぼ半分から3分の1のサイズです。最近、もっとすごいものも出てきました。クロソウイルス (Klothovirus) のグループは、もはや大腸菌の何倍という大きさです。

こうした巨大核質DNAウイルス群は、大きさ、ゲノムサイズとともに従来のウイルスを超越していて、種を簡単に超える可能性があると考ええると、ポックスウイルス以上のグループ群として注視していく必要があると考えています。ヒトに感染した場合、細菌や真菌と違って独自の細胞壁や細胞膜を持たず、また独自のリボソームは持っていないので、抗生物質のような選択毒性の高い治療薬が見つからないだろうというのが悩みです。

COVID-19はコウモリ→センザンコウ→ヒトが感染経路か

喫緊の課題である新型コロナウイルス感染症についてお話しします。

- ・ COVID-19 virus
(**C**orona **V**irus **D**isease 2019 virus)
- ・ SARS – CoV2
(**S**evere **A**cute **R**espiratory **S**yndrome)
Corona **V**irus-2
- ・ New Corona virus

どれも同じ新型コロナウイルスの名称です。同じウイルスに別の名前がついただけで、コロナウイルスの表面の突起 (スパイクたんぱく質) が王冠 (crown) に似ていることからギリシャ語のコロナと命名されました (太陽のコロナも同じ語源です)。

コロナウイルスは、先ほど説明したように+

鎖の一本鎖RNAウイルスです。恐らくBC3000年くらいに、コウモリに乗って世界中に運ばれたのが α と β ウイルス属、トリに乗って運ばれたのが γ と δ ウイルス属とされています。

もう少し詳しく見ると、特に α 属に2つ。 β 属にはABCDと4系統ありますが、A系統に2つ。合計4つのコロナウイルスは既にヒトに来ていたものです。最近になって β コロナの中のSARSがB系統、MERSがC系統、今回のCOVID-19ウイルスもSARSのグループでB系統と判明しています。 β コロナウイルス属のうちB系統、C系統、そしてD系統のウイルスが、今後、新型コロナウイルスとしてヒトに来る危険性があると考えられます。

由来から考えると、SARSは2002年7月頃に

キクガシラコウモリからハクビシン経由でヒトに感染しました。そして2003年2月にヒトでのアウトブレイクに入ります。MERSはいろいろな説がありましたが、結局はタケコウモリ、アブラコウモリから1990年代半ばまでに中近東のヒトコブラクダに広がり、2010年代初頭にラクダからヒトへ来たとされています（図表6）。

今回のCOVID-19ウイルスについては、2013年に中国雲南省の墨江（ぼっこう）の洞窟でとったナカキクガシラコウモリのウイルスが一番近いと考えられていて、ゲノムの構造から見ると、恐らくキクガシラコウモリからセンザンコウを介してヒトに来たと考えられます。

この3種のコロナウイルスを比較すると、それぞれ共通性と相違性があります。

MERSは、主に下部呼吸器（肺）でウイルスが増殖するため、すぐに重篤な肺炎を起こし、致死率は約35%と非常に高いのですが、なかなか上部気道に出て来にくいので、伝播力は弱いという特徴があります。RO（基本再生産数：R noughtあるいはRzeroと読む——ウイルス感染力を示す目安であり、1人の感染者から次に何人の感染者が出るかという数）が1を割っているのが、ヒトからヒトにはほとんど広がらず、ほとんどはラクダからヒトのみです。重症化率は30～40%、致死率が35%くらいで、3種類の中では最も高い数値です。

一方、SARSウイルスは上部気道でも増殖す

図表6 新型コロナウイルスの由来



るため伝播力は相対的に強く、しかも症状も重症化する例が多くあります。ROは2～3、重症化率が10～20%、致死率が約10%ということで、中間といえます。

今回の新型コロナウイルスはROが2.5といわれています。SARS以上に伝播力は強く、容易に拡散しますが、症状は軽く、不顕性感染が多いとされています。重症化率は5%、致死率は2%あたりです。

わかってきた範囲では、平均の潜伏期間が5.2日（95%信頼限界7日）、95%で陽性になるギリギリは14日ということになります。

PCR検査については、いろいろ取り沙汰されています。感度はいいのですが、精度は取る部位により、取り方によりかなり違います。気管支肺胞洗浄液が一番精度は高く、陽性率が93%。喀痰では72%で約30%は感染していても検出されません。鼻腔スワブは60%、咽頭スワブだと30%で、70%は引っ掛からないことになります。

抗体検査については、IgM-IgG*4は発症から

*4 IgM-IgG：血液や体液中にあって抗体として働くたんぱく質である免疫グロブリンはIgG、IgA、IgM、IgD、IgEの5種類がある。

3週間くらいで陽性化し、IgMは7週間くらいで消えて、IgGは7週間以上持続するといわれていますが、軽度の人はそれほど長くはもたないとされてきているようです。ウイルス分離では、感染後、発症する前後の1週間くらいは、ウイルスが分離培養できるようです。

PCR検査では、ウイルス分離可能期間よりも少し長く陽性になります。鼻・咽頭スワブでは、感染後、抗体が上がってくるまでの3~4週間くらい、糞ではもう少しあとの5週間後まで陽性になるという特徴があります。

臨床的に分類すると、不顕性感染から軽症、中等症、重症、重体とありますが、大体80%が無症状で、発症者は20%です。

軽症は、X線異常はないものの呼吸器症状が出たり、味覚異常があります。中等度では、呼

吸器異常やX線異常が出ますが、SPO 2（酸素飽和度）はまだ93%以上です。

発症者は、軽症と中等度で81%を占めます。重症は、SPO 2が93%を下回り、発症者の14%といわれています。SPO2が93%を割ると人工呼吸器やECMO（体外式膜型人工肺）が必要になります。

重体は発症者の5%で、サイトカインストーム（免疫の暴走）が影響するのではないかとされています。致死率は、ご存じのように70代、80代の高齢者、あるいは基礎疾患があると非常に高くなることは、前からいわれています。同時に、地域によって結構違います。日本は今2%を割っていると思いますが、中国が3.8%です。武漢の時には5.8%でした。湖北省が2.9%で、中国の他の地域が0.7%です。

開発進む治療薬とワクチン

新型コロナウイルス治療薬としては、既にレムデシビル（RNA合成酵素阻害薬、核酸アナログ：構造類似体）が日本で使えるようになっています。同じように核酸のアナログとしてファビピラビル（製品名：アビガン）がそろそろ治験を終えるのではないのでしょうか。ステロイド剤やたんぱく分解酵素阻害剤、自己免疫疾患治療薬あたりは、先ほどのサイトカインストームと関連してくるかもしれません。

面白いと思ったのは、線虫の駆虫剤のイベルメクチンがウイルスのインターフェロン産生阻害をブロックするという、デング熱やSARSの時に効いたので、同じように効くかと思ったら効いたというのでかなり話題になりました。

ほかにも抗生物質製剤やたんぱく分解酵素阻害剤、慢性膵炎に効くカモスタットなど、既存の薬をいろいろ試しているところですよ。

ワクチンについても大分開発が進んできています。生ワクチンとして自然のウイルスを弱毒化した株はCOVID-19ウイルスには、まだありません。

しかし、その他のワクチン、不活化ワクチンとしてウイルス全粒子やウイルス様粒子（VLP）を用いるもの、ウイルスベクターワクチンやDNA、mRNAワクチンなどがあります。中国と英国、米国がかなり進んでいることになっています。ロシアはフェーズ3の臨床治験なしで使い始めています。

新型コロナウイルス感染症のように不顕性感染が多いと統御は難しい

新型コロナウイルスに社会はどう対応していけばいいのか、この課題にどう応えていくかが問われています。まず、感染症のパターンは同じではないと知ることが大事です。

A 天然痘、エボラ出血熱、SARS、高病原性鳥インフルエンザのように感染性が強く、病原性が非常に高いものは、実は統御は比較的容易なのです。発症が見事に出るので接触者を追いやすのが特徴です。

B 2009年のパンデミックインフルエンザや季節性のインフルエンザ、低病原性鳥インフルエンザのほうが、実は統御が難しいのです。不顕性感染が非常に多いので、濃厚接触者の追跡にも限界があります。

C 今回のCOVID-19はBに近い感染症ですが、持続感染するウイルスではありません。

①初期には感染系統図をつくってコンタクトトレーシング（濃厚接触者追跡）で止める試みをしました。感染力のほうが強くて限界がありました。

②市中感染化したステージで、クラスター（集団）感染防止に切り替えたのは、正当な方法だと思います。

③大規模なイベント自粛要請などで食い止めようとしたのも妥当だといえます。フェーズ

6対応として武漢以後、ロックダウン（都市閉鎖）が取られましたが、これは社会生活、社会的活動、経済活動を崩壊させるので長期間は続けられません。

経済の崩壊と感染症の防御をどう両立させるかが、各国とも非常に難しい課題として立ちふさがっています。それを知ることができたという意味では、COVID-19から学ぶところは多々あると思っています。

対応としては、ウィズコロナを含めて、初期に叩いて流行を阻止したのが台湾、ベトナム、モンゴル、ニュージーランドなどです。1次流行を抑え込めたのが韓国、中国、日本、ドイツですが、気を緩めた瞬間、第2波に突入しています。

対応したが、対応が遅すぎてうまくいかなかったのが米国、ブラジル、インド、ロシアなどです。何もしない、集団免疫による終息を待つというのがスウェーデンです。

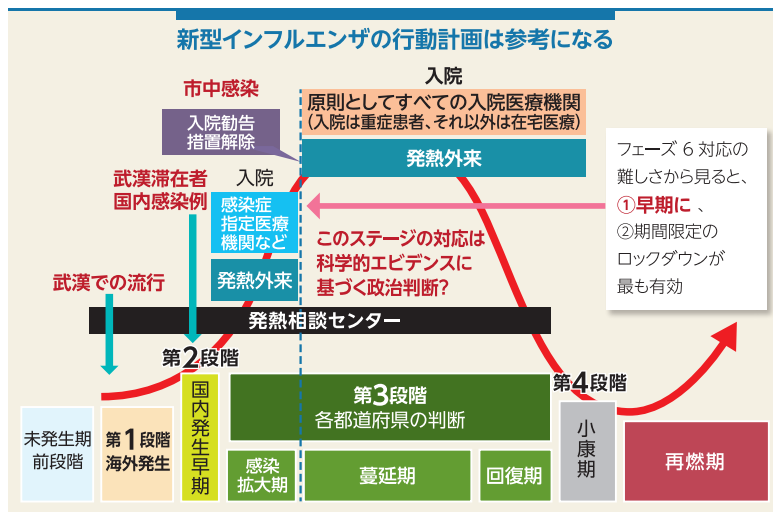
どれが正解だったのか、もう何年か経たないとわからないでしょうが、2020年6月末の時点で世界の感染者は約1千万人、死者50万人、致死率は5%以上です。この時、感染者30万人以上の国として米国、ブラジル、ロシア、インド、英国の名が挙がります。

第1波では首都圏の軽いロックダウンが収束に最も有効でした

日本の対応ですが、第1波の時、2020年1月から5月の緊急事態宣言解除までの間、どの対応により、実際に収束に向かったのかを私なり

に検証しました。第1波のピークが下がり始めた2週間前に誰が何をしたのかを見ると、実は小池百合子都知事が「感染爆発重大局面」とし

図表7
新型コロナウイルスの特徴と
社会対応



て、オーバーシュート

の危険性を指摘し、首

都圏にある意味で軽いロックダウンをしたのが一番有効であったと思われます。

それまでにとったイベントなどの開催自粛や全国の小中高・特別支援学校の休校要請は実はあまり効かず、緊急事態宣言時に感染者が減ったように見えていますが、2週間後に増加に転じていることを考えると、それほど早い対応ではなかったことがわかります。

新型インフルエンザの際の行動計画が参考になると思い、図表7に示しました。市中感染が広がると医療崩壊につながるため、重症患者以外を何とかしなければいけない。そこで、入院勧告・措置解除で発熱外来からトリアージ（患者の重症度に基づき治療の優先度を決定して選別を行うこと）を行う前に、ここでいえば感染拡大期のところで何とかするのが最高の手で、早期に期間限定のロックダウンで止める、そして再び感染拡大が起きたら早めに再度のロックダウンというほうが、経済をだらだら止めるより良

い手段だと、今回学びました。

さらに、第2波への欧米の対応を見ると、遅めのトップダウン方式のロックダウンよりも、継続的なボトムアップの防御の実施（3密回避、個人防御：マスク・手洗い・うがい、不要不急の外出自粛：personal protection & stop propagation: PPSP、うつらない・うつさない）を徹底したほうがウイルス感染力を下げるのに有効なように思われてきました。この検証もポストコロナ時には必要と思います。

.....◇○◇○◇.....

YouTubeにコロナ関係の動画を載せておきました。

https://www.youtube.com/watch?v=7y8DTyDPN_Y

https://www.youtube.com/watch?v=limW7O_B-0w

<https://www.youtube.com/watch?v=-aW57qJfE9s>

● **よしかわ・やすひろ** 昭和46年東京大学農学部畜産獣医学科卒業。同大学院博士課程修了（農学博士）後、厚生省国立予防衛生研究所麻疹ウイルス部に入室、厚生技官に就任。昭和52～54年西独ギーゼン大学ウイルス研究所留学（フンボルト留学生）。昭和55年東大医科学研究所助手、その後講師、助教授。平成3年国立予防衛生研究所筑波霊長類センター、センター長を経て、平成9年東大大学院農学生命科学研究科実験動物学研究室教授に就任。定年退官後、北里大学獣医学部教授。平成24年千葉科学大学副学長。平成30年から現職。日本獣医学会越智賞受賞。日本実験動物学会功労賞受賞。内閣府食品安全委員会ウイルス・微生物専門調査会前副座長など要職に就く。

2 感染症対策に資する抗体・ワクチン研究の動向

多くのワクチンは感染前に防御免疫を獲得することが目的。健康な人に接種するため安全性が最も重要です

国立感染症研究所免疫部部长 高橋 宜聖



毎冬猛威を振るうインフルエンザはウイルス感染症の1つで、その対策としてワクチンが重要な役割を果たしています。新型コロナウイルス感染症の世界的流行で、ウイルスとワクチンへの関心はますます高まっています。国立感染症研究所の高橋宜聖先生に、病原体と免疫の相関、抗体・ワクチン研究開発の最前線について、お話をうかがいました。

病原体が持つ免疫回避術に対抗するための研究が重要

感染症対策に資する免疫研究は、「予防」、「診断」、「治療」の3つの柱から構成されています。感染症の予防に用いる代表的な薬品はワクチンです。病原体からつくられた無毒化あるいは弱体化された抗原を投与することで、感染症に対する免疫を獲得します。診断の検査にはPCR検査といった核酸検査や抗原検査があります。病原体を捕まえる抗原検査には抗体を用いますが、いかにいい抗体を使うかが非常に重要です。治療には低分子化合物を用いた治療が行われますが、抗体薬の開発も行われています。抗体薬は、感染症分野では実用化されたものがまだ少ないのが実情です。しかし今日の新型コロナウイルス感染症に対しては、抗体薬の研究開発が臨床試験に進んでいます。

これら3つの柱において非常に重要なのが免疫です。感染症は、病原体が体に入るとすぐに発症するものではありません。私たちの体の中には病原体を排除する免疫系が存在しており、そのバランスによって発症したりしなかったりしているのです。病原体は免疫から生き残るために、さまざまな手法で免疫を回避しています。

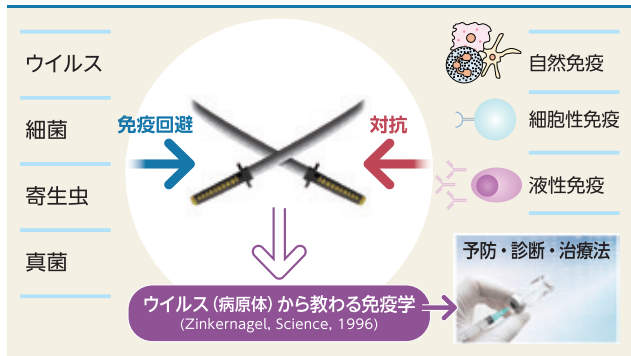
一方の病原体を迎え撃つ免疫側も、免疫回避術に対抗するために、さらなる特殊な免疫を発動できることが、過去10数年の研究で急速に明らかになってきました。実際、これまで教科書に書かれてきたような、多くの病原体に共通した免疫は、ワクチンなどがなくて特に対策が必要な病原体に対してそれだけでは有効な武器

にはならないことがわかっています。それよりも、各病原体に特化したある意味マイナーな免疫が、それぞれの病原体が持つ免疫回避術に対抗するために非常に有効である可能性が指摘され始めているのです。

このような、ウイルスや細菌などの「病原体から教わる免疫学」という概念は、ノーベル賞学者の Zinkernagel

博士が20年以上前に発表した有名な総説に由来するもので、私たちが同様な考えで予防・診

図表1 「病原体から教わる免疫学」を研究する意義



断・治療法の開発と研究に努めてまいりました(図表1)。

免疫を回避するために病原体はコロコロと形を変える

病原体の免疫回避術を簡単に分けると、「届かないところに隠れる」、「免疫を抑制する」、「形を変えて多様性をつくる」の3種類に分類されます。まず、免疫は体のすべてに行き渡るわけではありません。目や脳の一部など、免疫因子や免疫細胞が行き届かない場所があり、そのような場所に好んで感染する病原体が存在しています。

また、ある種の病原体は免疫の分子、細胞の機能、あるいは細胞を殺す作用のある分子を出すことで、免疫系を積極的に抑制しようとする方法をとります。さらに、インフルエンザなどの病原体は免疫の攻撃対象となるたんぱく形の形をコロコロ変えることによって免疫から逃れようとする戦略をとります。

体に病原体が入ってくると、最も原始的な免疫といわれる自然免疫系が活性化し、病原体を排除しようします。その後、その刺激が次のレイヤーである獲得免疫に伝わり、リンパ球を

中心とした獲得免疫系が起動します。最終的には免疫が持つ非常に強力な武器、すなわち抗体がB細胞によって産生されることで病原体を排除します。このように、複数のレイヤーで病原体を排除するわけです。さまざまな病原体には、自然免疫機能を抑制するような分子をつかったり、ヘルパーT細胞を殺したり、細胞傷害性T細胞の機能を阻害したり、あるいは抗体を分解するような消化酵素をつくる病原体もあります。非常に多様なメカニズムが存在しているので、ここではとても説明しきれません。

今回の話の中心となる、形を変える戦略を使う病原体としては、世界3大感染症に属するHIVとマラリアが、抗原に多様性を持たせ、免疫から逃れようとしています。また、ノロウイルスの表面のVP1というたんぱくにも、多様な遺伝子型というものが存在しています。さらに、C型肝炎ウイルスにもこのような多数の株が存在することが知られています。

病原体に対抗するワクチンには3つの剤形がある

次に、インフルエンザウイルスについて、私たちの最近の研究内容も含めてご紹介させていただきます。A型インフルエンザウイルスのヘマグルチニンたんぱくには18種類の亜型と呼ばれるグループがあります。その代表的なH3N2亜型に着目しても、2019年には多くの、さらにクレードと呼ばれるサブグループに分けることができ、たくさんのウイルスが分離されています。絶えず形を変えることでウイルスが生き残ろうとしている様子うかがえます。

では、こうして形を変える多様性のある病原体に対抗する免疫、あるいは手段として、一体何があるのでしょうか。まずはワクチンです。これまで認可されているワクチンには、基本的に3つの剤形があります。1つは、生きた病原体の毒性を弱めた生ワクチンです。生ワクチンは最も病原体に近い形なのでより強い免疫を誘導することができますが、ヒトに接種する場合の安全性という面では、少々不安な点があります。なるべく有効性を保った上で安全性を高めるためにはどうしたらいいでしょう。

次の段階として、この病原体を薬剤などで処理して増殖しなくなるようにした不活化ワクチンという剤形もあります。さらに、この病原体の構成たんぱくのみにして、抗原たんぱくのみが私たちの中に入るような形にしたコンポーネントワクチンもあります。ただ、生ワクチン→不活化ワクチン→コンポーネントワクチンと段階が進むにつれて確かに安全性は高まりますが、有効性という点では次第に活性が低下していきます。

これら3つのワクチン剤形の目指す方向は、基本的にはすべて同じです。病原体が体に感染した時に獲得できる免疫を、擬似病原体を接種することによって、病気になることなく付与することが大きな目的です。ですから、病原体に自然に感染した時に得られる免疫より強い免疫をワクチンで付与することは不可能ではないですが難しくなります。現在、新型コロナワクチンでもいわれていることですが、基本的に、健康な人や病気ではない人にワクチンを接種することから、安全性は非常に重要です。

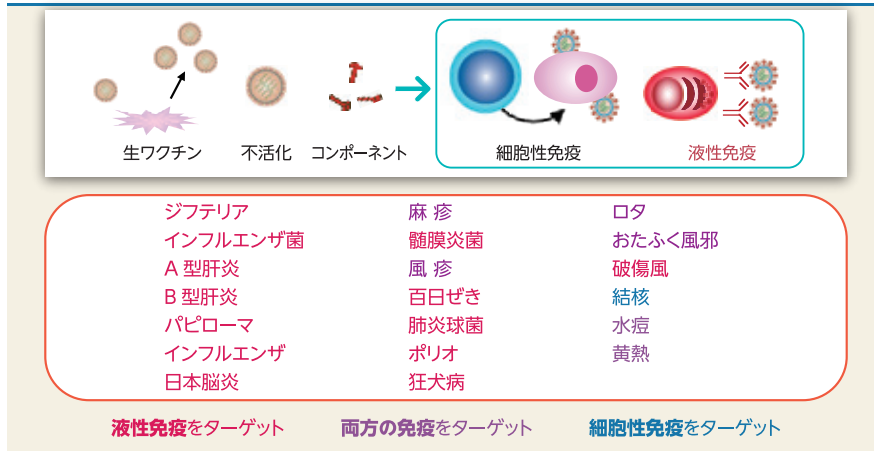
病原体が形を変えても対抗できる交差防御抗体

ワクチンによって活性化すべき免疫応答には、大きく分けるとT細胞が主体の細胞性免疫と、抗体を誘導するための液性免疫の2種類に分かれます。図表2は、現在ヒトに接種するワクチンとして認可され、実用化されている感染症ワクチンのリストです。赤色で示したのは基本的に液性免疫をターゲットとしたワクチンで、水色で示

したのが細胞性免疫をターゲットとしたものです。液性免疫と細胞性免疫の両方を誘導するものは、麻疹、風疹といった生ワクチンで、紫色で示しています。

このリストでわかるように、細胞性免疫のみで防除が得られるワクチンは、結核ワクチンであるBCGしかありません。BCGは日本国内で

図表2 これまで実用化されている感染症ワクチンのリスト



定期接種されていますが、海外ではそれほど広く接種されていないのが実情です。

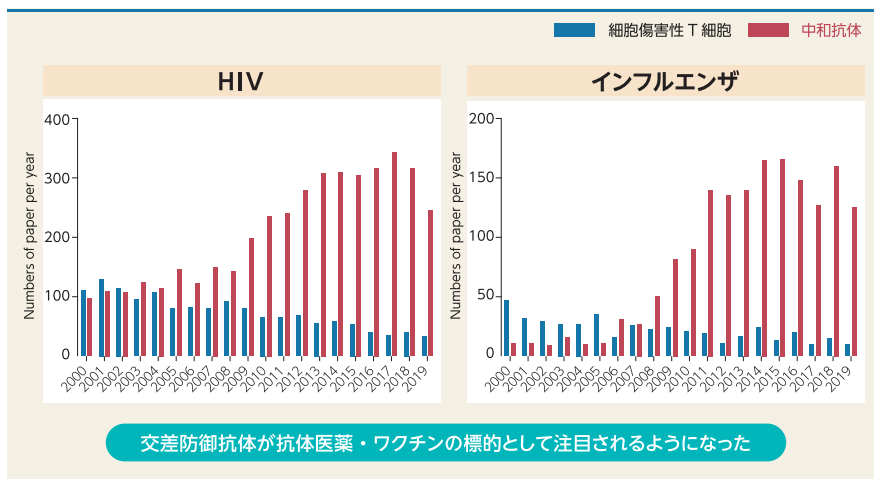
世界的に見ると、ほぼすべてのワクチンが抗体依存型だと思います。形を変えるような病原体に抗体がどのように対抗するのでしょうか。形を変えるということは、抗体からも簡単に逃れてしまうこととなります。この点について、最近の研究を簡単にご紹介したいと思います。

図表3は、横軸に年次変化、縦軸に医学専門誌

で掲載された論文の数を示しています。例えばHIVと中和抗体、あるいはHIVと細胞傷害性T細胞というキーワードを掛け合わせて医学専門誌に入力すると、HIVの研究は2008年以前には中和抗体と細胞傷害性T細胞の研究で同じような数の論文が毎年報告されていました。

インフルエンザに関しては、2008年以前には細胞傷害性T細胞の研究のほうがメインでした。この流れの大きな理由の1つは、形を変える病原体に対して細胞傷害性T細胞のほうが対応しや

図表3 予防・治療の新しい標的としての交差防御抗体に関する研究



すいことが挙げられます。

しかし2008～2009年頃に、特殊な抗体が相次いで発見されました。それは交差中和抗体、あるいは交差防御抗体と表現されており、HIVやインフルエンザのように病原体がいくら形を変えてもそれをやっつけることができる抗体です。そのような抗体が存在するのだということが、動物モデルだけでなくヒトでもわかってきたのです。

多くの免疫学者、ウイルス学者が「この抗体は非常に重要だ」と考え、交差防御抗体に関する研究にどんどんシフトし、論文数の増加につながりました。特にここ10年は、研究が非常に活発に行われています。

交差防御抗体、または交差中和抗体についてもう少し説明を加えると、HIVウイルスの表面にはEnvたんぱくというものがおり、ここに抗体がつくとウイルスの細胞への侵入が防ぎやすいということがわかっています。ただ、同時にこのたんぱくは形をコロコロと変えやすいことが問題でした。

しかし2008年頃を契機として、Envたんぱくの中にも形を変えることができない領域がいく

つか存在することがわかってきました。形を変えるとウイルス自身が増殖不可能になる、いわばアキレス腱のような領域があるのです。

インフルエンザのヘマグルチニンについても同じです。キノコの頭のような部分が形をコロコロ変えることによって抗体から逃げようとしても、根本のステム、あるいはストークといわれる個所に、構造的に形を変えられない部分があります。また、頭の部分にもレセプター結合部位、あるいはキノコの頭の中の部分、あるいはステムの中の部分にも、形を変えることができない部分の存在することが明らかになり、さらにその部分を認識する抗体が複数見つかっています。

実際に、このような抗体を試験管内、あるいは動物モデルに注入して感染実験を行うと、これらの抗体はウイルスを幅広く攻撃することができます。これはHIVでもインフルエンザでも同様です。従ってこのような交差防御抗体、交差中和抗体をワクチンで誘導することができれば、こういった病原体の感染を防御できるのではないかという研究が、現在活発に行われています。

交差防御抗体のような高性能な抗体を見つけ出す

ここで、過去のワクチン研究と今行われているワクチン研究の違いを比較してみることしましょう。これまで主に行われてきたワクチン研究は、病原体側からアプローチする研究です。すなわち防御抗体を誘導する弱毒生ワクチンやコンポーネントワクチンなどワクチン抗原の開発を行う病原体研究が中心でした。抗原を変え

て副反応なく免疫をつけることに注力されてきたのです。

特に新型コロナワクチンに関しては、いかに早く病原体抗原をつくるかということで、今まで実用化されていないRNA、DNAといった新しいモダリティ（創薬手法）のワクチンも、現在、臨床試験が進められているところです。形

を変えようとする病原体に関しては、誘導される免疫では不十分である可能性があるため、より免疫側からのアプローチを強めた研究が、過去10年盛んに行われています。

その中で1つのキーとなるのが、ワクチンで誘導すべき高性能な抗体です。先ほどの例では交差防御抗体を紹介しましたが、まずそのような抗体をヒトから特定します。要は、ワクチンで誘導すべき抗体をいかに特定するかということです。このようなアプローチは、Reverse Vaccinology version2といわれることもあります。もともとHIVでこのような流れが活発化しましたが、私たちはインフルエンザウイルスやさまざまな病原体に対して、現在、同様のアプローチで研究を行っています。

免疫側からアプローチするワクチン研究の代表例であるReverse Vaccinology2.0の流れで

は、まず病原体側からのアプローチで、既存の剤形のワクチンをヒトに接種します。すると多様な抗体が作られます。しかしその抗体の大部分は形を変えた病原体には不十分な抗体です。

ただ、その中の一部にはごく微量ですが交差防御抗体といった高性能な抗体も含まれていることがあります。この抗体をいかにうまく見つけ出し、構造生物学的なアプローチを導入して通常では誘導されにくい抗体を、誘導されやすい抗原たんぱく構造にうまくデザインできるかが勝負です。実際にデザインした抗原を、動物モデルなどで目的の抗体が誘導できるかどうかを評価し、最終的に臨床試験に持っていく。目的の抗体がうまく誘導できれば、当初の目的は達成されたこととなります。現在、このような流れでHIVなどさまざまな病原体に対するワクチン開発が進んでいます。

季節性ウイルスにも効果のある万能インフルエンザワクチンの開発

インフルエンザの場合はどうでしょう。現在使用されているワクチンは、複数ある亜型のうち、A型に関してはH3N2とH1N1の2種類を混ぜて接種しており、ワクチンと同じような抗原性を持つウイルスに対しては一定の有効性が得られるワクチンになっています。ただしその他の亜型、例えば鳥インフルエンザのH5N1やH7N9といったものには極めて有効性は低いと考えられています。

現在、国内外で活発に研究が行われているのは万能ワクチンといわれるものです。これを打つことにより誘導された抗体が、最終目標としてはすべての亜型のインフルエンザウイルスに

有効であるというようなワクチン開発研究が、活発に行われています。

実際に万能インフルエンザワクチンの研究開発状況をまとめたものが図表4です。WHOのGlobal Influenza Strategyで達成目標の1つに掲げられ、10年後の2030年頃の達成を目指しています。

この万能ワクチンは、新型インフルエンザに対しても有効なワクチンとなることが1つの大きな目的です。加えて新型インフルエンザだけでなく、毎年流行する季節性インフルエンザにも効果の高いワクチンであることを目指して活発な開発・研究が行われています。

図表4 万能インフルエンザワクチンの研究開発状況

WHO Global Influenza Strategy にて達成目標の1つに掲げられている (2030年頃を目標)			
季節性インフルの超過死亡：29－65万人(世界)、経済的損失：約6000億円(米国)			
ワクチン抗原	標的とする抗体	開発段階	交差性
1) キメラHA抗原	ステム抗体	第I相臨床試験	複数の亜型
2) ステムのみ粒子抗原	ステム抗体	第I相臨床試験	複数の亜型
3) 酸性処理HA抗原(国産)	ステムヘリックス抗体	非臨床試験	複数の亜型
4) 糖鎖付加HA抗原	ヘッド内部抗体	非臨床試験	複数の亜型

現在、季節性インフルエンザにはワクチンがありますが、それでも世界中で1年間に29万人から65万人の超過死亡者が出ていると推定されています。米国に限っただけでも、1年間に季節性インフルエンザで6000億円の経済損失があるほどで、季節性インフルエンザは多大な人的・経済的被害を起しているというのが現状です。

万能インフルエンザワクチンの候補として特に進んでいるのが 1) キメラHA抗原と 2) ステムのみ粒子抗原のワクチンで、2つともインフルエンザのキノコの形をしたヘマグルチニンのステムと呼ばれる根元の部分に結合する抗体を狙ったワクチンです。

これらワクチンの開発段階としては、現在第I相臨床試験が実施されており、ヒトに接種して安全性の評価が行われています。これまで動物モデルで確認された効果としては、複数の亜型には確かに交差抗体が得られそうだとということがわかっています。

3) の酸性処理HA抗原(国産)と4) の糖鎖付加HA抗原については、私たちが研究開発に

かかわっているものです。4) は開発の手助けをしたものですが、少し異なる標的抗体を誘導するようなタイプで、これはまだ臨床試験には至っておらず、非臨床の段階です。ただ、これまでの結果では複数の亜型ウイルスに対して有効であるということがわかりつつあります。

先行している国外のステムのみワクチンは、2015年に同様の内容の論文が2グループから報告されました。米国のグループは、ヘマグルチニンたんぱくの根元のステムの部分のアキレス腱なら頭の部分が邪魔ということで、頭部分を切ってステムのみの抗原をつくりました。実際にこの考え方自体は非常に古くからあったアイデアですが、ステムの部分だけにするとたんぱくの構造がすぐに壊れてしまって非常に不安定で、安定化させるのが非常に難しかったため実現が困難でした。ただ、2015年の論文ではリンカーや変異を入れることによって構造的に安定化させることに成功しました。実際に、動物などでは中和抗体＝交差防御抗体が誘導できるということがわかっています。

もう一つのアプローチは、キメラ抗原を使う

というものです。ヘマグルチニンたんぱくは通常3量体で、頭の部分とステムの部分の2種類から構成されていますが、まずH1のヘマグルチニンで免疫すると、頭の部分に対して優先的に抗体ができます。ただ、抗原を繰り返し免疫すると、共通性の高いところに対してどんどん抗体が上がっていきます。

共通性の低い部分に対してはまた一から免疫

が起動しなければならぬので、それほど強い免疫応答は誘導されないという特徴があります。その特徴を利用し、1回目、2回目、3回目と免疫する抗原の形を少しずつ変えていく。ただ、ステムの部分、根元の部分は全く同じものを使って免疫を繰り返すことで、ステムの部分に対する抗体価のみを誘導しようというような方法が取られています。

ヒト化マウスを用いた実験で目的の抗体の誘導を確認

私たちの研究内容について簡単にご紹介させていただきます。ステム抗体を標的としたワクチンは海外で2種類開発され研究が進んでいますが、実はそれ以外にも別のアキレス腱を攻撃する交差防御抗体が複数種類存在しています。最近、隠れたエピトープ（抗原に抗体が結合する部位）を認識するような2種類の抗体が同定されたので、これをターゲットにできないかと考えたのです。

通常の隠れたエピトープの場合だと、ヘマグルチニンたんぱくがワクチン抗原になっている場合、標的部位が隠れているので抗体は結合できません。抗体を誘導することができないのです。しかし簡単な処理を施すことでヘマグルチニンの形は変えることができます。形を変えることにより、後ろに隠れていた部分が外に出きます。いわゆる弱点のようなものが外に出て

くることがわかったので、これを抗原として使えば目的の交差防御抗体が誘導できるのではないかと考えました。

実際、ヒトにより近いヒト化マウスという動物モデルを用いて実験を行うと、改変型の抗原で目的の抗体が出てくることがわかりました。最終的に出てきたヒトの抗体はH3 H7 H1 H5というさまざまな亜型に交差するような抗体でした。1つひとつの線は同じエピトープを認識するモノクローナル抗体ですが、幅広いウイルスに結合して、なおかつ感染防御能を持つこともわかってきています。

この剤形に関しては、2020年度から非臨床試験が進められています。私たちは基礎的な部分を担当したので、あとは非臨床から臨床試験、そして最終的に実用化されることを期待しているところです。

新型コロナウイルス(COVID-19)感染症への取り組み

新型コロナウイルス感染症の発生から私たちの研究も業務内容も大きく変わり、これまで行

ってきた他の感染症の研究を一時中断した状態で、現在は新型コロナ対策に取り組んでいると

図表5 感染症対策に資する免疫研究



ころです。

新型コロナに対しても感染対策は「予防」、「診断」、「治療」の3つの柱が重要かつ基本です。そして、それぞれに対して免疫の果たす役割も重大です（図表5）。

診断についてはPCR検査が行われ、その後、抗原検査（検出）キットがメーカーから市販されて、現在は臨床現場でも使えるようになっていきます。

私たちは、以前SARSが発生した時に、SARS

に結合するようなモノクローナル抗体を作製していました。実はSARSウイルスと新型コロナウイルスはS抗原というスパイクたんぱく質の抗原構造が似ています。

そういうこともあり、交差するものがないか調べてみると、いくつかの抗体が交差することがわかりました。この抗体は、抗原検出キットへ応用する取り組みがなされているところです（図表6）。

ほかにも、予防・治療用抗体シーズの研究開発を進めてまいりました。現在、新型コロナウイルスの研究は非常に速いスピードで進んでおり、ヒトからいかにして中和抗体を取るかという研究が非常に活発に行われています。すでに海外からは、大手の製薬企業が、新型コロナウイルス抗体の臨床試験を進めているというニュースが伝わってきています。

今コロナ対策で最も大きな関心事の1つは、実際に感染して回復された方が本当に防御免疫

図表6 抗原検出キットの開発に必要なモノクローナル抗体の提供

SARS-CoVに結合する12種類のモノクロー抗体

(Jpn J Infect Dis, 2005)

↓

SARS-CoV-2に交差するモノクロー抗体を特定

↓

製造メーカーに分与

Denka

2020年8月11日

各位

デンカ株式会社

新型コロナウイルス抗原迅速診断キットの国内製造販売承認を取得
～「クイックナビ™-COVID19 Ag」として8月13日から医療機関へ販売開始～

<新型コロナウイルス抗原迅速診断キット「クイックナビ™-COVID19 Ag」>

を獲得しているかどうかです。ワクチンの臨床試験が始まっていきますが、それを考える上でも、そういった基礎的な免疫情報は非常に重要

になります。現在私たちは、国内回復者でどういった免疫が付与されているかを、さまざまな免疫的な方法で解析しています。

討議の抜粋 (敬称略)

柴田 ワクチン開発の国際競争が激化していますが、一方ではワクチンに対する世界的な不安感や懸念もあります。ワクチン実用化を公表したロシアでは、国民の52%が服用を回避しているとの報道もあります。WHOはワクチン開発やその使用に関する国際的な倫理規定あるいはガイドラインを定めているのでしょうか。

高橋 WHOや米国FDAなどがガイダンスを定めていますが、ワクチン開発の進め方は、各国の規制当局の考えなどによるところが大きいのかと推測しています。

板倉 新型コロナウイルス感染症には、重症患者とほとんど無症状の人もいます。ナチュラルキラー細胞など、自然免疫の力は感染の防御には非常に弱いとお話がありましたが、例えばコロナウイルスの感染時、鼻や口から入る菌数が非常に少ない場合には効果が出て、多いと出ないという違いはあるのでしょうか。

高橋 他のウイルスでは、実験的にボランティアに感染させることで確認することができるものもあります。ただ、新型コロナに関してはそのような研究が現状できません。そのため、実際に入ってきたウイルス量と、どのような免疫が付与されるかの正確な関係は、評価するのは難しいです。

● **たかはし・よしまさ** 東京大学農学部農芸化学科卒業。1991-1996年、同修士課程・博士課程 (Ph.D. 畜産物利用学研究室) を経て博士号を修得。専門は食物アレルギーに対する抗体遺伝子の解析。1996-1998年、メリーランド大留学 (Prof. Garnett Kelsoe)。1998年-2001年、国立感染症研究所免疫部研究員。2001-2010年、同主任研究官。2010-2017年、同第四室長。2018年、同部長。2007年、理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター (現統合生命医学研究センター) 客員研究員。2018年、筑波大学大学院人間総合科学研究科教授。2018年、大阪大学免疫学フロンティア研究センター招聘教授。2018年、早稲田大学理工学部客員教授。

3 豚熱(CSF)とアフリカ豚熱(ASF)の現状と課題

豚熱の感染防止は一にも二にも 衛生対策。ドイツやリトアニアの 徹底した管理を見習うべきです

北海道大学大学院獣医学研究院微生物学教室教授 迫田 義博



2018年9月、日本では26年ぶりとなる豚熱が岐阜県で発生しました。ウイルスを媒介する野生イノシシ対策で封じ込めを図ってきましたが、感染拡大が止まらず、政府は2019年10月から豚へのワクチン接種に方針を転換しました。一時的に小康状態になっていますが、問題はまだ全く解決していません。現状と課題を迫田義博先生にうかがいました。

豚熱、アフリカ豚熱のリスク要因は野生イノシシ

豚の横綱級の感染症としては、口蹄疫、豚熱(CSF: Classical Swine Fever 旧名: 豚コレラ)、アフリカ豚熱(ASF: African Swine Fever 旧名: アフリカ豚コレラ)の3つが知られています。

豚熱ウイルスのゲノム(全遺伝情報)はRNA(リボ核酸)です。アフリカ豚熱ウイルスはサイズがもっと大きくて、ゲノムはDNA(デオキシリボ核酸)です。名前は似ていますが、似ても似つかないウイルスです。ただし、感染症状が似ているので、2つまとめて整理されることがあります。

日本に入るルートですが、2つの豚熱とも、違法な汚染豚肉の持ち込みによって国内に持ち込まれたと考えられています。逆に考えると、

新型コロナ禍で海外から旅行客が来ないことで、アフリカ豚熱の発生も時間の問題とっていたのが、ストップウオッチが止められ、養豚業にとっては一息ついている状況といえます。

豚に対する病原性は2つとも非常に高いです。ただしマイルドなウイルスも野外に存在します。消毒薬がよく効くので、衛生対策を怠りなくということです。

血清型は1つなので、いいワクチンをつくれれば、豚熱に使うことができます。ただし、アフリカ豚熱については、世界中で開発にしのぎを削っていますが、まだいいワクチンがないのが現状です。

イノシシへの感受性はともに高いので、豚熱もアフリカ豚熱もイノシシの中に入り込むとと

んでもないことになります。韓国は今、豚熱のコントロールはできていますが、アフリカ豚熱がイノシシの中に入り込んでいます。どこからかということ、国境沿いを北から来ています。北

朝鮮のイノシシが感染し、そのイノシシが、人間は越えられない38度線を越えるのです。そうしてアフリカ豚熱に感染したイノシシが、南側の韓国にきているのが現状です。

豚熱のウイルス拡散スピードを早めているのは人間です

2つの豚熱のリスク要因はイノシシです。日本では、現在88万頭近くの野生イノシシがいるとされています。実数値ではなく、環境省もその数値を推定しているのが現実ですが、相当な数のイノシシがいることは確かです。

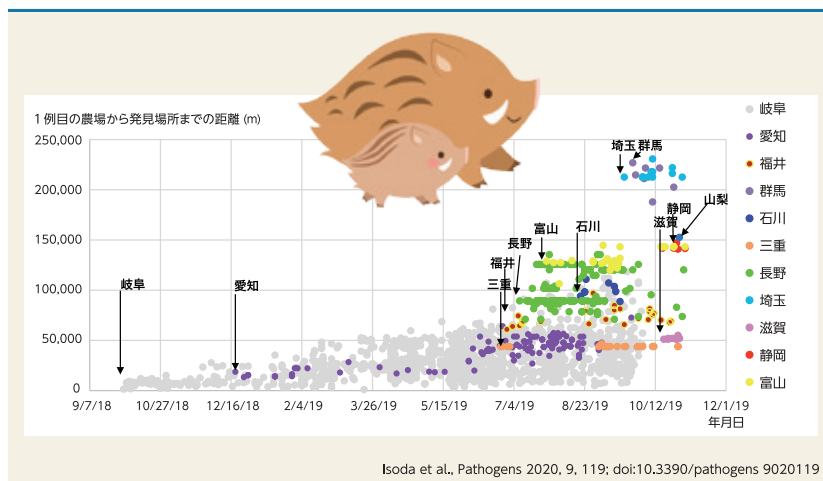
豚熱対策だけではなく、駆除に加え、ジビエとして利用できないかという議論がされていますが、猟師の方が撃ったイノシシを管理して、新型コロナの検査のように1頭1頭全部検査して、陰性のものだけを猟師に戻せば、恐らく全く問題ないのですが、そこまで至っていないのが現状です。

また、良かれと思って、猟師の方たちが山中に入ってイノシシを見つけ、止め刺しをして放

血をしますが、そうした作業をしている人たちがウイルスを運んでしまうことがあります。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先生が計算して、明らかにイノシシの走る速度ではなく、人がトラックでウイルスを運んだということがわかっています。感染症の広がり、豚の病気なので豚やイノシシが元ですが、人が長距離を運んでしまうというリスクがあります。

イノシシと人のスピードの違いが、図表1のグラフによく表されています。2018年9月に、最初の感染イノシシが岐阜県で見つかりました。1例目の場所から、イノシシによる拡散の速度でいくと、埼玉県にたどり着くのはもっと時間

図表1 イノシシと人によるウイルスの拡散



がかかるはずですが、ところが、明らかにここでジャンプしています。イノシシよりも明らかに早いスピードで運ぶのは何かといえば、人間しかあり得ないのです。

ということで、埼玉県や群馬県など関東にウイルスが1年後の翌2019年9月頃に飛んだのは人間によってです。人間がトラックや長靴の靴

底、仕掛ける罠をきちんと消毒せずに、罠をかけたたり、山の中に入ったりしたことで感染が起きています。

もちろん、イノシシが悪いのですが、それに携わる私たちや養豚場の方も、イノシシ対策をされる方も、消毒や着替えを徹底して行うことが基本中の基本です。

日本国内で見つかった豚熱のウイルスは中国の近縁種と判明

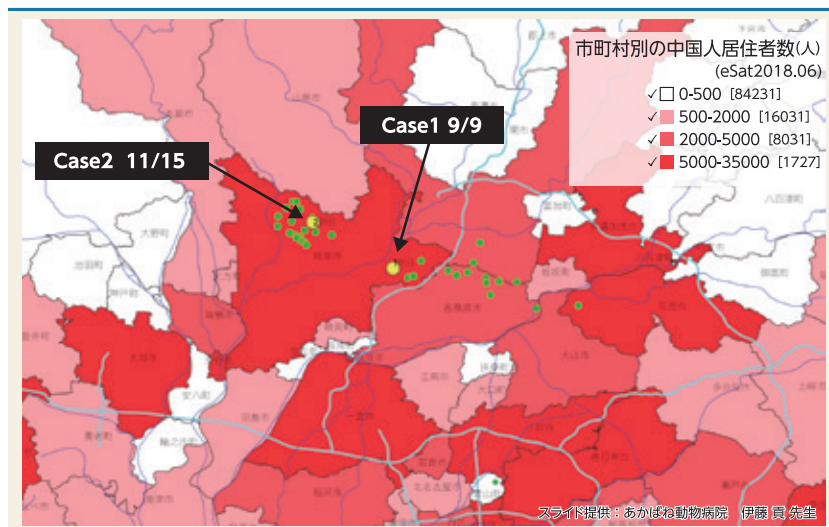
今流行している豚熱ウイルスですが、どのようにしてこのウイルスが日本国内に入ってきたのかという直接的なエビデンスはありません。あくまでも間接的なエビデンスをご紹介します。

中国、東南アジアでは豚熱は隠れてまだ流行しています。新型コロナ発生前にはたくさんの海外旅行客が発生地域から来訪し、通関時にビートル犬が違法肉を賢く見つけてくれていました。それらの違法肉が山に投棄されてイノシシ

が先に感染し、次いで豚での発生につながったと推測されています。

日本在住の外国人がどのくらい、どんな地域に住んでいるかというデータを地図に落とし込み、さらに岐阜県を中心とした中部地域を拡大したのが図表2です。豚の衛生対策を研究している獣医の伊藤貢先生が解析されたデータをお借りしました。岐阜県の1件目（Case 1）と2件目（Case 2）の発生があった地域は、中国人の居住者数が赤で一番濃い色の地域です。

図表2 発生農場の発生要因



中国から移り住んできた方が多い地域であるということが1つ、間接的なエビデンスとしてあります。

もう1つは、岐阜県で最初に見つかったウイルスと、世界で検出されている豚熱ウイルスとの遺伝的な関係を分子疫学解析で調べてみると、日

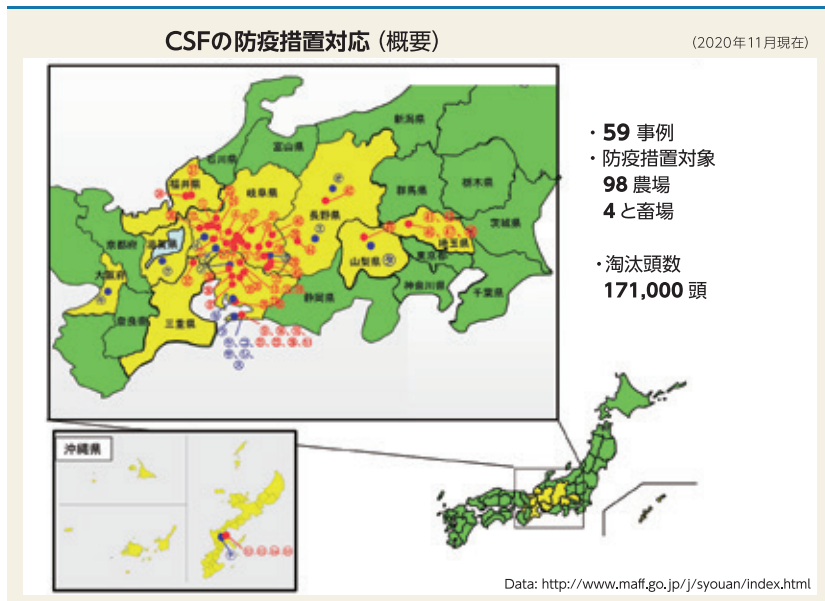
本の2018年からの流行株と近縁の株は中国であることがわかったのです。これら間接的なエビデンスから、違法な豚肉またはイノシシ肉などが中国および東南アジアから持ち込まれたというシナリオで、日本国内で流行したと考えることができます。

実は、30～40年前の教科書には、“豚熱ウイルスは豚に感染すると百発百中豚を殺す”とありました。感染すると、高熱、白血球減少、食欲不振、下痢、後躯麻痺、チアノーゼという経過をたどり、大体3週間以内に全滅するとされていました。今でもそう教えられています。

しかし、現実的には、今世界で流行している豚熱は、こんなにわかりやすいものとはとっくに消えてなくなっています。なぜなら、宿主である豚を殺すことはウイルスとしては全く賢くないからです。次に増やす宿主をなくしてしまうので、そういうウイルスは消えてなくなります。

ところが、見つけにくい中程度の病原性を持

図表3 養豚場での豚熱の発生



ったものは、宿主を殺さずに、生かしたまま長い間ウイルスを持ち続けることができます。養豚農家の方には見つけられないので、今残っているウイルスは、豚が死ぬまでに数カ月も経ったり、中には治ってしまうものもあります。教科書に書いてある豚熱とは違って、農家の人たちが、あまり症状が見えないとギャップを感じていたのは、こうした現実があるからです。

2018年9月の豚熱発生は実に26年ぶりの出来事でした。その後も発生数は増え続け、2019年9月、野生イノシシの感染防止対策として、豚にワクチンを接種することを国が決定しました。ワクチンの接種によって、ここ半年、豚の農場での発生はなくなりましたが、結果として2年の間に59事例、98の農場で17万1000頭を超える豚が殺処分されています(図表3)。

中部地域だけで済んでいけば理にかなっていますが、実は2020年1月に沖縄県で発生してい

ます。

動物衛生研究所の解析では、岐阜県の汚染イノシシの肉が、豚の飼料用として沖縄に出され、

それをきちんと加熱しない養豚場で食べた豚が発症し、それが養豚場から養豚場へ感染が一気に広がったというシナリオです。

ワクチン接種地域と未接種地域の併存は解消すべきです

豚熱のワクチン接種地域と、北海道や九州などワクチンを打っていない地域があります。ワクチン未接種の地域に、打っている地域から生きた豚を運んではいけないのですが、実際には、岐阜県の豚肉やイノシシの肉は北海道や九州に運んでもいいことになっています。

私は大きなリスク要因だからやめるべきだと訴えたのですが、日本の流通を考えると、ワクチン接種地域と未接種地域の間で完全な壁をつくって流通を分断するのは無理だということでした。

そうすると、ワクチンを打っている地域と打っていない地域という2つのスタンダードがあることになり、そのことが、今の日本の危機ではないかと私は懸念しています。豚熱対策の基本は、衛生対策を徹底して、イノシシがウイルス感染しているかどうかを確認し、早く発見することです。万が一発生があれば、豚を殺処分し、農家には補償をしていくということしかありません。

ヨーロッパや米国など畜産の先進輸出国では、輸出が一番ですから、何があってもワクチンを

打たない、ワクチンに頼らない対策を通常としています。日本も先進国の仲間入りをしていたのですが、今はその看板を下ろさざるを得ない状況です。

日本国内で2年くすぶっている豚熱の終息へのカギは、イノシシ対策です。しかし、国内でワクチンを打っている地域とワクチンを打っていない地域のダブルスタンダードが1年続いている中で、沖縄に豚熱ウイルスが飛んだ事実と、山形県や宮城県でもイノシシにワクチンを打つことになっています。岩手県や青森県も時間の問題です。

実は北海道では豚肉を沢山生産していますが、一貫経営ではなくて肥育です。子豚はどこから来ているかということ、北東北からです。東北一帯がワクチン接種をした時点で、イノシシがいない北海道ですが、同じ政策をとらないと養豚農家はやっていけなくなります。ダブルスタンダードではなく、今後は47都道府県端から端まで全面的にワクチン接種をするというシンプルな防疫対策に一時的に戻す必要があるのではないかと考えています。

イノシシで流行しているウイルスの元栓を断つことが肝要

そんな中でのイノシシ対策ですが、日本は世界でワースト1のシナリオです。2019年11月

に、豚熱の専門家や、狂犬病予防のワクチンをセスナ機で撒いている米国の野生動物研究家、

ワクチンメーカーの方、ウイルスの専門家などが日本に集まって、国内のイノシシの専門家とともに、どうしたらイノシシ対策ができるか、協議していただきました。

イノシシ対策で重要なポイントは次の4つです。

①とにかく速やかな検査です。猟師の方がイノシシをズドンと打っても、その頭数分の検査はされていません。猟師の方、市町村役所の方、そして都道府県と国の方たち、関係するさまざまな機関の調和を図りながら実施可能な検査頭数が算出されていますが、その数は十分とはいえません。

②アフリカ豚熱対策にもいえますが、陽性で死んだイノシシの処理を徹底することが非常に大事です。陰性のイノシシはその辺に放置して、土に還せばいいのですが、陽性のイノシシが1頭いると、次の1万頭くらいのイノシシや豚の

感染源になるので、見つけたら徹底的に処理しなければいけません。

③あとは、捕獲によって個体数そのもの、イノシシの生育密度を下げることです。

④完璧にゼロにできなければ、ベイト（餌）ワクチンによる生物学的な封じ込めが必要です。

これらの対策はトライ&エラーで評価しながら、また見直していくことになります。衛生対策を徹底するのは非常に難しいです。陽性のイノシシは穴を掘って埋める必要があり、2メートルは掘るよという環境省の通達はありますが、かなり岩盤が硬いところでは、猟師の方もお手上げで、野晒しになっていることも初期にはあったようです。現在は、イノシシを捕獲したり、死亡したものを見つけたら、ブルーシートで二重に覆ってから運び出すことが推奨されています。

狩猟大国リトアニアの豚熱ウイルス徹底封じ込め作戦に学びたい

2019年に岐阜県の獣医師たちとバルト3国の1つリトアニアに視察に行きました。過去に豚熱もアフリカ豚熱も経験しており、この国の対策が非常に参考になると思います。

イノシシを見つけたら、必ず大きなバットに入れて運び出し、血一滴でも野山に拡散することがないようにします。運び出したイノシシをこのあと解体するのですが、土の中に大きなタンクを掘り、その周囲にフェンスをして、周りの野生動物が入れない環境にします。ウイルスに汚染されている臓物はコンテナに閉じ込めて、最後はガッチリと蓋をし、二重柵で野生動物が入ってこないようにするというのが、ヨーロッ

パの一流の対策です。

残念ながら日本は、まだここまで行っていません。最大の違いは、われわれが農耕民族で、彼らは狩猟民族であることです。ハンティングが半ば趣味になっていて、狩猟の協会は力も資金も持っています。そうした差があるようです。

日本がたどり着きたい理想は、リトアニアのように猟師が撃ったイノシシは、1頭1頭管理されて一時保管の冷蔵庫に預けられ、すべてPCR検査を行うことです。1頭でも陽性なら全部廃棄、すべて陰性なら猟師に返し、猟師は肉を食べることができるという仕組みです。日本

であれば、PCR検査で陰性のイノシシ肉が、ジビエとして市場に出回るといふ、安全・安心・おいしいというサイクルが回せそうですが、まだそこまで成熟していないのが実情です。

ワクチンベルト構想をすり抜ける野生イノシシの行動特性

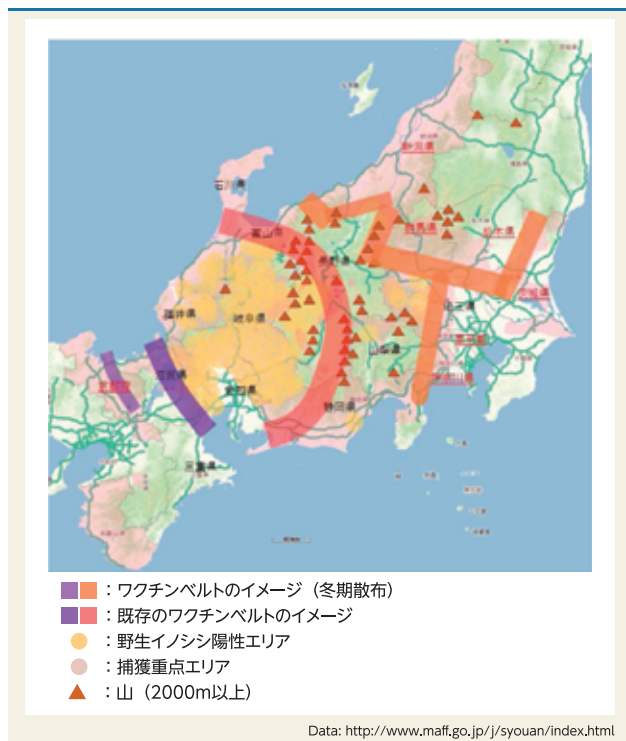
イノシシ対策の餌ワクチンは、プラスチック容器にトモロコシの粉をまぶした生ワクチンを封じ込め、これを土の中に埋めて、上に撒き餌をしてイノシシに食べさせます。

野山に投げ放つと、テンやシカが好んで食べてしまいます。イノシシは鼻で土を掘り返して食べる習性があるので、撒き餌を上にして、その下に本来のワクチンを埋めていきます。

どういう方法で行われているかといいますと、実施期間は1年間で、春・夏・冬の3期に分けます。1期の散布は4週間隔で2回なので、1年間に6回行われます。ワクチンを土の中に埋めてイノシシに食べさせるという、非常に地道な作業が必要で、イノシシ汚染県では今も続けられています。

国は、まず岐阜県を中心に、ウイルス拡散を防ぐためのワクチンベルトを設定し、その外に感染イノシシが漏れ出ないようにする構想を描いていました。しかし、ベルトをつくっている矢先に、これを突破するイノシシが現れて、後手後手になりましたが、新潟県、群馬県、茨城県などを含む2番目の東ベルトを設定しました。

図表4 野生イノシシ向け経口ワクチンベルト構想の進捗について



ですが、ウイルスは既に福島県に飛んでいるという状況です（図表4）。

国も手は打っているのですが、それ以上にイノシシへのウイルスのリレーが、AのイノシシからBへ、BのイノシシからCへと順に受け継がれていっています。平地ではなく、恐らく山の中を通っていると思われます。

ヨーロッパ、特にドイツで豚熱がイノシシの間で流行したのですが、急峻な山というのはスイスなどの一部にはありますが、イギリスやドイツは大体平坦な土地で、比較的人間が入れるところが多い。

とにかく急峻な山が多いところにイノシシが生息していて、AのイノシシからBのイノシシにバトンが受け継がれるようにウイルスが拡散していきます。これに行政が追いついていないのが世界の実情です。

より簡便で迅速に抗体検査が可能な方式を開発

イノシシ対策に時間がかかるのは明白ですが、その間とにかく養豚場で発生させてはいけません。国がワクチン接種に方向転換し、2019年10月から豚にワクチンを打つことになりましたが、現在のワクチン接種で本当に万全なのかどうか。実は懸念材料がいくつか出てきているので、お示いたします。

使われるワクチンは、私の恩師である清水悠紀臣先生らが開発した「弱毒生ワクチンGPE株」です。これは、1960年代に強毒株から継代して病原性を下げてつくられた弱毒生ワクチンです。1960年代に遺伝子の知識はあったでしょうが、遺伝子組み換えや次世代シークエンサー、それからCRISPR/Cas9のような分子生物学はまだありませんでした。

ですから、強毒株からどうやって安全な弱毒生ワクチンがつけられたかという分子基盤がわかっていなかったため、そのマーカーがどこにあるのかなどを調べました。

わかったのは、ワクチン株は、ワクチンを注射してウイルスが増えると、体のインターフェロンをものすごく活性化させて、ウイルスが豚の細胞にくっつく吸着侵入効率が非常に悪くなります。なおかつ複製の効率ですから、遺伝子をコピーする速度が非常に遅いので、体の中でワッと増えずに、増えるのを抑える免疫が活性化されるのではないかと。それには4つのウイルスのアミノ酸の変異に伴う3つのウイルスたんぱく質の機能の変化である程度説明がつくこと

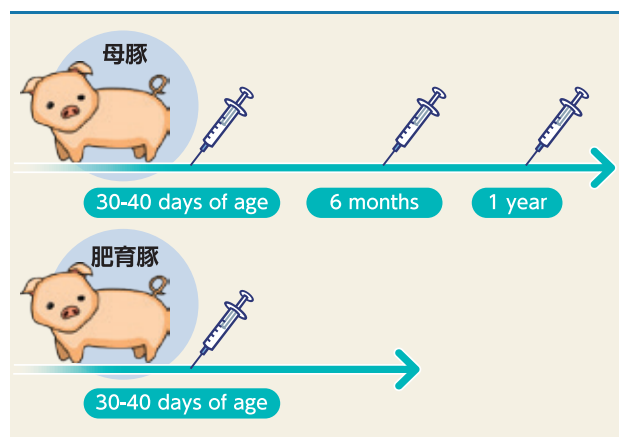
がわかりました。

現在、中部地域から北や、西のほうにもワクチン接種の地域が拡大しています。それぞれの県でワクチン接種が行われていますが、日本でのワクチン接種の基本方法は、図表5のとおりです。30~40日齢の子豚にはワクチンを1回打ちます。お肉になる豚はこの一発打ちで十分ということです。母豚については、強固な免疫を付けさせるために、半年後、さらにその半年後に追加注射をせよという指導がされています。

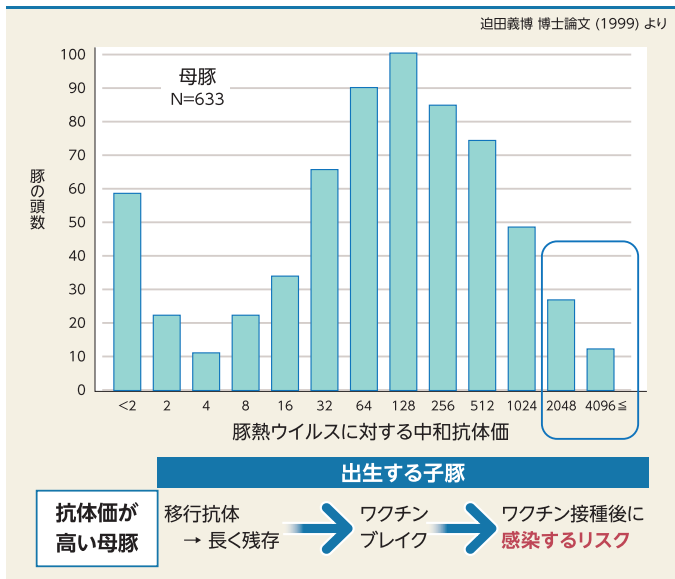
図表6は私の学位論文で、清浄国に戻る前のワクチン漬けだったお母さん豚633頭がどのくらいの抗体を持っているのかを調べたものです。4096というのは高い抗体価です。2倍未満は抗体を持っていないものですが、大体128倍くらいの中和抗体を中央値として正規分布していました。

当時も今もそうですが、母豚に免疫が過ぎ過ぎると、初乳の中にimmunoglobulin (免疫グロブリン) がたくさん出て、子豚はその移行抗

図表5 日本におけるGPEワクチン接種の基本方法



図表6 豚熱ウイルスに対する中和抗体価



体を受け取ります。母豚の抗体価が高すぎる群では、移行抗体が子豚の中で長く存在し過ぎて、先ほど申し上げた30～40日齢にワクチンを打っても、この移行抗体によってワクチン株が十分に増えず、ワクチンブレイク、つまりワクチンが効かないということが起こります。

ですから、抗体価が高すぎる母豚から生まれた子豚に、30～40日齢でワクチンを打っても感染するリスクがあるというのは、昔からわかっていました。農林水産省が各県からデータを集めていますが、現在は、正規分布の中央

値が128ではなく、右の512くらいのところにシフトしていました。

こうしたことから、養豚農家の人たちが“うちの豚は100%ワクチンが注射されているから免疫を獲得している”と思っても、実は60%だったり、50%だったりというケースがかなりあって、現場は混乱しているようです。注意しなければいけないのは、ワクチン接種農場で豚熱が発生→すぐ殺処分というシナリオになりそうなことです。都道府県の方にも農

水省にも注意を促しているところです。

免疫があるかどうかを測るのにELISA（エライザ）キットがすでに2001年に国内で開発、販売されています。これも私の学位論文ですが、より簡便で迅速に、抗体がどのくらいあるかを測ることができる、豚熱の中和試験という方法を開発しています。さらに最近、私たちの研究室で、光るウイルスをリーダーでパッと読み込むことで、多検体処理が可能な抗体検査も確立しました。こうした技術を使ってより早く検査を進めていく必要があると思います。

アフリカ豚熱発生の場合は予防的殺処分の方針に

アフリカ豚熱ですが、最初にお話したように、豚熱とは別のDNAウイルスで、大きさも非常に大きいです。豚熱と同じようにチアノーゼが出るという病変が認められます。豚の中での流行の前に、アフリカ諸国ではイボ

イノシシとダニの間でウイルスが回っているの、アフリカからダニとイボイノシシを根絶しない限り、アフリカ豚熱ウイルスを地球からなくすることはできません。駆逐するのは無理なので、アフリカ豚熱は世界のどこかに

いつも潜んでいるのです。

このアフリカ豚熱は、2007年にアフリカからヨーロッパに飛び、ロシアを通過して、残念ながら2年ほど前に中国に入り、モンゴルへと拡散しました。中国からあとは、あれよあれよとドミノ的に東南アジア諸国に、そして北朝鮮に、そして韓国にというのが現状で、頑張っているのは日本と台湾の2カ国くらいです。

韓国も、先ほど触れたとおり、北のイノシシはすでに700頭近くが陽性とされ、38度線をイノシシが通過するため、残念ながら養豚場でのアフリカ豚熱発生もあるということです。そこで、予防的殺処分といって、イノシシが見つかった半径何キロの養豚場の豚は、感染がなくても全部殺処分するという非常に強い殺処分が行われています。

実は、日本もアフリカ豚熱が見つかった場合は予防的殺処分をするという方針が変わっています。いまだにワクチンという武器がないので、仕方ありませんが、予防的殺処分は農家の人からしたらたまったものではないと思います。自分の農場にウイルスがいなくても、1km先でイノシシが見つかったら、そこから半径1km内の農場の豚は全部殺せという、非常に拘束力のあることが起きてしまうのです。それが起きないことを祈っています。

国内への侵入の備えですが、残念ながら中部

国際空港セントレアなどでは、生きた豚熱ウイルスが中国の旅行客のソーセージの中から見つかっています。インバウンドの観光客がほとんど来ていないコロナ禍の状況下で、リスクは下がっているのですが、今のうちにできる準備をしっかりとしなければいけないと思います。

養豚場の努力項目として「牛<豚<鶏」を挙げています。右に行けば行くほど衛生対策の意識が高いことを示しています。牛は放牧するので、衛生意識が低いのは仕方ないとしても、養豚農家が養鶏農家と同じくらい衛生に関する意識があるといいのですが、残念ながらそうではないのが現状です。

どうすれば養豚農家の衛生意識を高められるか——先に触れたドイツやリトアニアでは、養豚場にシャワーがあるのは当たり前、フェンスは少なくとも一重が義務、死んだ豚は一番危ないので、大きなタッパーなどの気密容器に入れて、処理業者が来るまできちんと管理し、その辺に野晒しにしないこと。エコフィード（食品の残渣などを利用して製造された家畜用飼料）はとくに禁止しています。

養豚団体に力があって、国などの補助金で研修会をやるのではなく、自分たちで独自に講習会を開くなどして、対策に力を入れています。日本では、まだまだそこまで取り仕切れる団体が成熟していないと痛感しています。

討議の抜粋（敬称略）

清水 イノシシには経口ワクチンを散布し、豚舎ではワクチンを注射しているとお話でしたが、どのような違いがあるのでしょうか。

迫田 ワクチンが開発された1960～1970年代には、注射用と経口、噴霧の両方式が研究されていたようですが、経口、噴霧の場合は、ワクチンのたんぱく濃度を100倍にしないと効かないため、注射ワクチンが選ばれたとのこと。しかし、野生のイノシシを捕まえて注射を打つわけにはいかないの、残念ながら3割くらいしか食べてくれませんが、100倍濃いたんぱく量が入った割高な経口ワクチンを野山に散布しているのが現状です。

清水 ドイツでの感染防止策の1つとしてエコフィード禁止のお話をされましたが、日本では以前エコフィードの活用推進の動きもありました。国内の現状はどうなっていますでしょうか。

迫田 農水省の中でも家畜衛生部門以外はエコフィード推進派です。残渣をうまくリサイクル活用しようということです。家畜衛生の分野から見ると、皆さんがきちんとエコフィードを加熱利用していれば問題ないのですが、実際に沖縄で発生があったように、残念ながら性善説には依存できないのが現状です。

高橋 一部の豚が不顕性感染を起こす例があるとお話がありました。不顕性感染が起きると感染症対策は困難度を増すようですが、どのように対応されているのでしょうか。

迫田 昔ながらの豚熱ウイルスは強力で、感染豚は全滅していたので問題ありませんでした。今日のウイルスはモデレートというか少しマイルド化し、持続感染豚として生き残ってしまう状況になります。ただし、死ぬまでの数カ月間に血中には少なくとも 10^4 ～ 10^8 個のウイルスがいるので、血液検査やPCR検査で確実に判定できます。

● **さこだ・よしひろ** 平成6年北海道大学獣医学部卒業。同年農林水産省家畜衛生試験場に奉職。その後英国動物衛生研究所パーブライトラボラトリー特別研究員を経て、平成13年北海道大学大学院獣医学研究所助手。平成17年准教授。平成26年4月教授に就任。現在微生物学教室に所属。日本獣医学会賞などを受賞。

Section

2

安全性の
追求

1 高圧による微生物制御技術について

高圧による食品加工のメリットの1つは
微生物制御による賞味期限の延伸です

新潟大学大学院自然科学研究科教授 西海 理之



食品に高圧をかけて加工しようと言いだしたのは日本人です。1987年に提案され、いろいろな食品で研究開発が進められてきました。食品を高圧処理することで、立体構造の変化や組織破壊、酵素活性の変化などが起き、組織を軟化、たんぱく質の変性、成分の損耗防止などが可能ですが、今回は高圧加工の大きなメリットの1つである微生物制御について、西海理之先生にお話をうかがいました。

日本の高圧食品加工技術のレベルは世界トップクラス

私の専門は畜産の分野で、北海道大学の大学院では毛皮の研究、なぜ毛が増えたり生え替わったりするのかを、皮膚とコラーゲンなどのたんぱく質からアプローチする研究を行っていました。広島大学時代は肉のテクスチャー、物性を中心に研究してきて、2000年から新潟大学に移り、もう退官されましたが鈴木敦士先生の研究を引き継ぐ形で高圧食品加工技術についても研究を進め、現在に至っています。

今回は、食品を加工する技術の1つとしての高圧処理についてお話しします。研究室では高圧処理することによって卵を固めたり、肉を軟らかくしたりするメカニズムの研究が中心ですが、アレルギーをある程度抑えたり、消化性を上げたり、微生物に対する安全性の確保についても、高圧加工技術はかかわっています。

日本の食品工学、食品の加工技術のレベルが

世界の中でどのあたりにあるのかというと、実はトップクラスにあります。食品の加工には、従来の熱をかける加工、調理があり、最近ではノンサーマルという、熱をかけたくないために行う加工も流行ってきています。

例えば超音波や紫外線、放射線、そしてハイドロスタティック・プレッシャー（高圧処理）という方法もその加工技術の1つで、日本は高圧関係では、世界の技術開発のトップクラスにあると認識しておいてください。

高圧自体は、理学的には物理の分野です。物理の世界では、昔から圧力は熱と同じく1つのパラメーターと捉えられています。高圧に関して本格的に研究された著名な物理学者の1人は、高圧科学の父と呼ばれた米国のP.W.Bridgman博士で、1946年ノーベル物理学賞を受賞しています。それ以前にはB.H.Hite

という農学系の研究者が、ミルクに圧力をかけると微生物が殺菌できるという論文を1899年に発表しています。

実は、食品に高圧をかけて加工しようと言いだしたのは日本人です。もう亡くなりましたが、京都大学の林力丸先生が1987年に提案され、食品に利用されるようになりました。1990年に世界で初めて高圧で加工したジャムがつくられました。その後、いくつか日本ではいろいろな商品が開発されましたが、現在ではほとんど流通していません。海外では、2000年ころから頻繁に高圧加工技術が使われるようになりま

微生物の抑制と不活性化は高圧処理である程度制御が可能

なぜ圧力かということですが、メリット、デメリット双方があります(図表1)。一番大きいのは、圧力は熱のように熱伝導がありませんので、大きな食品の場合でも瞬間的に、均一に圧力がかけられます。ただし殺菌効果は熱のほうがかなり強いです。基本的にはエネルギーはそれほど大きくありませんので、品質を変えることができません。例えば生の食感、生の香り、生の色というのはそのままある程度残っています。

栄養成分は圧力をかけると、例えば熱をかけると壊れるビタミンのようなものに関しては、基本的には80~90%残ることがわかっています。そういった特性を踏まえて研究が進められてきています。高圧処理が食品に及ぼす効果はいろいろありますが、その中で、今回は微生物の育成抑制と不活性化について、いずれもある程度制御が可能になりましたので、殺菌効果も

図表1 圧力と熱のメリット、デメリット

なぜ圧力? 熱ではダメ?		
	熱	圧力
伝わり方	△ 大きさ・形による	◎ 瞬間・均一
殺菌効果	○ 温度・時間に依存	△ 制約あり
品質	△ 一般に低下	○ 生の品質が維持
匂い	× 加熱臭 ○ 加熱香気(香ばしさ)	◎ 生のまま
色	× 変色・退色 ○ 着色(焼き色)	◎ 生のまま
栄養成分	× 化学変化で減少	○ 生に近く保持
圧力には熱にない利点があり、期待されています。		

した。

その後も高圧関係では、主に日本では新潟大学が国や県の支援を受け地域を中心に、食品の分野では農研機構の食品研究部門が中心になって研究を続けています。

含めて報告します。

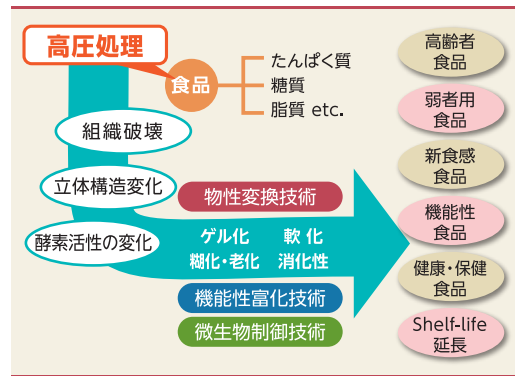
高圧食品加工の特徴とその安全性を見ますと、多くの微生物は、熱をかけずにある程度圧力で不活性化することができます。高等な微生物ほど、圧力で不活性化されやすい傾向があります(酵母>細菌>ウイルス)。もう1つは、あとで詳しく述べますが、高圧でけがをさせた損傷菌は、完全に殺すことはなかなか難しく復活してくる可能性はありますが、致命的な不活性化をしやすくなります。

それから、芽胞(きわめて耐久性が高い細胞構造を持つ一部の細菌)は、オートクレーブ(高圧滅菌)もしくはレトルト(加熱殺菌処理)を行わないと、基本的には不活性化しないといわれていますが、圧力を上手にコントロールすると、その後の加熱が必要ですが、ある程度不活性化されることが、最近の研究でわかってきました。このほか、たんぱく質、多糖、DNA、RNAと

いった生体高分子に圧力をかけても、エネルギー量が非常に少ないため、基本的には共有結合を切ることはできません。

図表2は、高圧食品加工技術の可能性を示しています。食品というのはいろいろな組成からできています。それに圧力をかけても全体的に大きな変化は起きませんが、立体構造や組織破壊、酵素活性などの変化が起きますので、それによって、例えば物性が変わって、細胞組織が破壊され動植物の組織を軟化させ、水和、液体の浸透を促進したたんぱく質を変性できます（物性変換技術）。酵素を上手に利用して、反応を促進したり抑制したりして機能性成分が富化した

図表2 高圧食品加工技術の可能性



り（機能性富化技術）、微生物を制御することも可能です（微生物制御技術）。この3つの大きな柱が、最終的にはShelf-life（賞味期限）を延ばすことにつながりますし、介護食を含めて、噛むことがなかなか難しいような食品でも、ある程度軟らかくすることができます。

香りなど素材の持ち味を生かし賞味期限の延伸に寄与

世界的には高圧加工食品はかなりの量が出ています。惣菜系、食肉の加工品、もう一つ大きな分野はジュースなどの飲料で主に使われています。明治屋が世界で初めて発売したジャムは、熱を加えていないのでイチゴの香りもそのまま残っています。もちろん低温貯蔵で流通させます。賞味期限が1カ月くらいになっています。

図表3は、今は流通から消えた商品もありますが、日本で製造された主な高圧加工食品です。新潟県では長岡市

の商工会議所が中心になってH・P未来産業創造研究会を立ち上げ、地元企業も参加して高圧加工食品の開発、生産に乗り出しています。

図表3 日本で製造された主な高圧加工食品



伊藤ハムは、生産中止になってしまいました。保存料や塩せき剤を使わないハムやソーセージを販売していました。あまり日持ちがしないのですが、圧力で殺菌しようということでした。

とび魚の白だし、ポン酢ドレッシングはマイタケに高圧をかけてエキスを抽出するやり方です。熱をかけないので非常に香りが高く、これは賞味期限を延ばすというよりも、これら香りや素材を生かすような食品に使われています。

越後製菓は、炊飯前の米に圧力をかけて中心部分まで水を浸透させて炊いたパックご飯を出しています。デンプンが糊化しやすく、中心までモチモチとしたご飯ができます。水分含量がかなり減った古古米でも、高圧をかけてしっかり水を入れて炊き上げると新米のコシヒカリの味、食感になってしまいます。

海外でもこの技術は肉製品に利用されています。肉製品、生ハム系の骨付きハムもロースハムも通常の工程でつくって、真空パックした後に二次殺菌として圧力をかけます。賞味期限の延伸を図るやり方です。米国では、アボカドやジュース類。特にアボカド系は、2つに割ったりペースト状にしたりして、圧力をかけることによって変色を防ぎます。酵素反応を抑制して変色を防ぎ、しかも微生物を制御して日持ちするということです。

ちょっと面白い使われ方を紹介します。広島

のカキですが、身と殻をはがすのに熱を全くかけないで圧力を使います。そうすると、かき打ちの件費が減り、殻の混入も防げます。市販されているのを見たことはありませんが、大型のロブスターに圧力をかけて殻をむくときれいにむけます。面白い技術です。なぜむけるのか、メカニズムに関してはよくわかっていません。

米国のコーヒーチェーン大手のスターバックスは、自然食品チェーン大手ホールフーズ・マーケットとの提携を通じ、ボトル入りのフレッシュジュースを2013年夏から全米展開しています。日本ではなかなかこういったやり方はできませんが、海外の場合、市場が広いこともあって、目の前で絞って出すやり方をせずに、一度工場で絞って、それをボトルに入れて、小売りの冷蔵庫に保管した後に客に提供します。そうすると、冷蔵庫に入れている間に色が変わった、発酵してボトルが膨らんだりしますので、従来は1日くらいしか冷蔵庫で保管できなかったのですが、高圧加工すると1週間から10日くらい保存期間を確保できると、非常にこれが売られています。これには日本の飲料メーカーも興味を示しています。








最近では、タイで高圧殺菌し、日本に輸入後に低温殺菌したスムージーが身近なところで売られ始めました。現地で飲むよりも風味は落ちますが、それでも十分色はきれいで、香りも残っているという評判です。

高圧処理技術で保存料不使用、低塩でも商品は長持ち

次に、微生物の制御はどのように行われているのかを、最近の情報を交え紹介します。

ICoMSTという食肉の国際会議が毎年いろいろな国で行われていますが、2002年はスペイン

図表4 世界の高圧処理技術と製品

高圧処理を活用した食肉加工品															
◆賞味期間の延伸	  														
◆リステリア、サルモネラ、大腸菌などの病原菌の殺菌															
◆保存料不使用、低塩加工品															
 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>国名</th> <th>加工品名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スペイン</td> <td>加熱ハム（スライス）など</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>加熱食肉製品（スライス）、生ハム（スライス）</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>鶏肉加工品</td> </tr> <tr> <td>イタリア</td> <td>生ハム、サラミ</td> </tr> <tr> <td>ドイツ</td> <td>加熱ハム（スライス、ダイスカット）</td> </tr> <tr> <td>カナダ</td> <td>加熱食肉製品</td> </tr> </tbody> </table>  	国名	加工品名	スペイン	加熱ハム（スライス）など	米国	加熱食肉製品（スライス）、生ハム（スライス）	米国	鶏肉加工品	イタリア	生ハム、サラミ	ドイツ	加熱ハム（スライス、ダイスカット）	カナダ	加熱食肉製品
国名	加工品名														
スペイン	加熱ハム（スライス）など														
米国	加熱食肉製品（スライス）、生ハム（スライス）														
米国	鶏肉加工品														
イタリア	生ハム、サラミ														
ドイツ	加熱ハム（スライス、ダイスカット）														
カナダ	加熱食肉製品														

で開催され、鈴木敦士先生がEspuña社という食肉会社を訪問しました。

1998年から高圧食品の生産を始めた会社で、4000気圧(400メガパスカル)で10分間高圧処理して0~5℃の低温貯蔵で60日の賞味期限を確保し、1分間レンジで温めて食べ

るような食品（ready-to-eat食品）をつくっていました。

それに関連して、世界の高圧処理技術とその製品をいくつかまとめてみます。食肉加工品は世界中の国々であります。残念なことに、日本では高圧処理技術を使った製品はなかなかありません。

伊藤ハムは販売終了してしまったので、現在、日本でつくられているものはなくなりました。海外では、特に温めてすぐ食べたり、袋を開けてすぐに食べたりする食肉製品に、この技術が使われています。

図表4にあるほぼすべての製品が二次殺菌で

す。食肉製品をつくった後、真空パックして、パッケージごと圧力をかけます。そうすることで、保存料を使わなくて済みます。また最近では、消費者の嗜好に対応して低塩でも長持ちさせる必要も生じ、高圧加工食品がつくられています。

加熱しないでそのまま食べる調理済み食品から感染しやすい、食中毒菌のリステリアが海外では非常に大きな問題になっていますが、高圧処理は食中毒菌の殺菌にも使われています。海外で出回っている高圧食品には、6000気圧から6500気圧という、高い圧力を発生させる装置が主に使われています。

微生物は高圧処理で不活性化して検出限界以下にする

では、どうやってより効果を高めるかという、日本では圧力だけではなかなか難しいと、食肉や加工の関係者の間では暗黙の了解があり、圧力以外の方法も加味しなければならないとなると設備も大きくなるし大変だからと、手を引いているところがあります。しかし海外では、それでも賞味期限が延びれば良いと、高圧食品

加工技術が使われています。

特に効果を左右するのがpHの影響です。pHが低く（強酸性）なればなるほど、圧力の効果が上がります。すなわちジュース類です。野菜ジュースや果物ジュースは、基本的には酸性でpHが低くなるので、圧力効果が高くなります。微生物が不活性化しやすい状態です。例

例えばpH4の場合、3000気圧だと装置的にも非常に安くなりますので、不活性化が十分達成できます。

大腸菌の場合、常温で5000気圧くらいかけるとかなり死滅、不活性化します。さらに、例えば常温ではなくマイナス温度をかけると、微生物は不活性化しやすくなります。すなわち-20℃で圧力をかけたほうが殺菌効果は増大するということです。-20℃で圧力をかけるのは、水を介して、静水圧で行います。-20℃は凍っていますが、2000気圧以上かけると水になりますので、その状態の時に圧力をかけます。圧力を抜くと、すぐにまた凍ってしまいます。そうやって微生物の殺菌効果を上げることが可能です。一時期、こうしてつくられた食品も日本にはありました。

微生物に圧力や熱をかけると一度ゼロになる、検出限界以下になります。これは大腸菌でも例外ではなく、ゼロになります。しかし、長く保存しておくといつかは増えていきます。そのために賞味期限を切るのです。

高圧処理した場合、増え始める温度は25℃です。圧力をかけても微生物がいつかは復活してくるということは、食品の世界ではよく知られていることです。

最近では損傷菌という考え方が提唱されています。言葉自体はようやく世間に認知されるような状況ですが、熱も含め、物理的、化学的ストレスにさらされると、微生物にいろいろな変化が起こり、結果的にけがをすることになります。けがをすると増殖しないので、培養しても増えずコロニーができない、ゼロになる、でもいつかは増えていきます、そんな微生物を損傷

菌と呼びます。

例えばリステリア菌というのは低温菌ですので、圧力をかけて一度ゼロ、検出限界以下にします。食品関係者は殺菌されたといいますが、私たちは不活性化できたといえます。これを4週間置いておくと徐々に増えていきます。

4℃の状況に置いておくと上がり始め、25℃の状態で置くと上がり方は急になります。ただし、わざと高い温度、37℃で保存すると全く上がりません。これはリステリア菌だけではなく他の菌、大腸菌でもそうですが、高圧をかけて損傷した菌は、体にやけどをしまっている状態で、活性化できないのです。ちょうど私たちがやけどをして風呂に入るのと同じで、いつも入る温度でも非常に熱く感じて、微生物的にいうと死んでいて、これは致死的な方向に動くということです。

微生物は、圧力をかけた後でもいつか復活します。加熱でもそうですが、復活する時にどうすればいいかという、もう一度高い温度をかける必要はありません。損傷していれば、普通のマイルドな条件でも十分殺すことができます。

ただ、微生物の中でも乳酸菌は、どちらかというとなりに強いのですが、6000気圧の処理を行い、培養温度を変えて菌の増殖をチェックしたのですが、すべて死んでいます。すなわち、6000気圧では損傷菌にできません。ただ微生物の中には、これは同じような圧力をかけても、生き残る菌が3~4割いて、それらはけがをしている状態で生き延びています。損傷菌のこのような性質は、いろいろな基礎研究に使えます。非常に興味深い菌です。

芽胞菌は高圧で強制的に発芽誘導すると約60℃で殺菌可能

もう一つ、食品の分野で注目されるのは芽胞菌です。芽胞は植物の種のようなものですが、どんな環境に置いても死ぬことはありません。100℃でも生存し、乾燥した状態においても、良い環境にすると再び増殖を始めます。芽胞は、非常に高い圧力をかけても死にません。ほとんど死なないというのは1997年にデータが示されたので、商業的なことには使えないことがわかりました。

しかし、圧力で強制的に芽胞を発芽させる発芽誘導を行うと、60℃程度で殺菌が可能になることがわかりました（図表5）。もう一つ、発芽させるのではないのですが、ある程度マイルドな条件で圧力をかけて、その後、普通の加熱、例えば100℃とか80℃に加熱するとすぐにゼロ、検出限界以下になり、芽胞を十分やっつけることができます。

圧力をかけるということは、ある程度芽胞も低菌化することができます。ただし圧力だけでゼロにすることはできません。その後に熱をか

ける必要があります。

もう一つ面白いことは、これは芽胞ではなく一般細菌ですが、長時間低い圧力をかけるといつかはゼロに、すなわち殺菌ができます。今はずっと圧力をかけ続けることが技術的に可能になっています。

今、いくつかの企業と組んで研究を進めていることがあります。30~50メガパスカルというのは、海の深さでいくと3000~5000mくらいの深海になります。

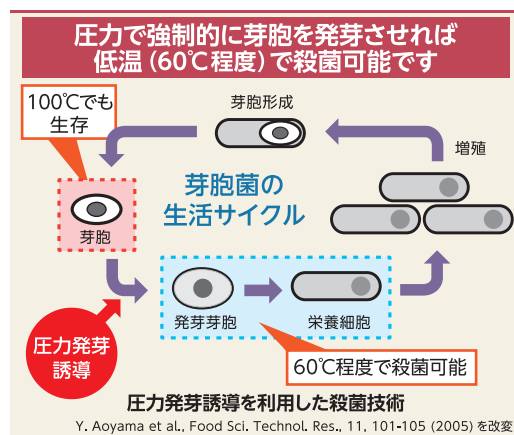
日本は島国で、周辺に深海を持っている海洋国家ですので、その環境を上手に使って、深海の中にトマトジュース、ホウレンソウジュース、カットレタスといった食品を長期間保存することはできないかと、いろいろな食品で試しています。

圧力（高圧処理）というやり方は面白いのですが、圧力だけではできないので、熱処理や非熱的処理を同時に、また逐次組み合わせるという方法を使って柔軟に対応することが大事になります。

実は、最近そういう手法で、アレルギーの改善や消化性を向上させるような加工食品ができないかという研究が行われています。また、そのような形で圧力を使う企業が徐々に増えてきています。

最終的には、ちょっと日本ではまだできませんが、海外では、加工するところを確保した上で、手数料を払っての有償加工という形が増えており、日本でも食品業界に普及できないかと考えています。

図表5 圧力発芽誘導を利用した殺菌技術



討議の抜粋 (敬称略)

西村 日本は食品の高圧加工技術で世界トップクラスとお話でしたが、どのような基準でそのように評価されているのでしょうか。

西海 基本的に研究の進捗度です。

西村 実際の商品への応用となると、海外では食肉を高圧加工処理した食品が普及しているようですし、超高压装置の開発も進んでいるようです。これに対して、国内ではあまりこの技術が応用されていないのはどうしてでしょうか。

西海 コストの問題もありますが、市場のシステムの違いが一番大きいと思います。具体的に言うと、米国やEUは非常に大きなマーケットを持っています。日本の場合は、コンビニを見ればわかると思いますが、つくってすぐに1日に2回も3回も配送され棚に並べます。ですから賞味期限の長短はあまり問題になりません。欧米はマーケットが広いので、賞味期限の長さが重視されています。

大槩 食品の高圧殺菌に関して、日本では法律による規制があるのでしょうか。

西海 食品の場合、基本的には厚生労働省管轄の食品衛生法に準拠します。これは、63℃、30分以上の加熱と同等であることが認められれば問題はありません。その時、高圧による微生物処理の効果についての証明書類が必要になりますが、日本は個別に対応してくれます。米国は賞味期限を延ばすことに関して、高圧の意義を認めていて特に規制はありません。EUはまだ日本と同等ですが、高圧装置のメーカーが製品の書類審査を受けて認可されることはあります。

清水 高圧加工技術は、食品の自然の風味を維持するためにメリットがあると教わった気がしますが、ハムやソーセージなどの食肉加工の場合、殺菌以外に生の状態を良好に維持するといった目的も併せ持っているのでしょうか。

西海 現在製造販売されている食肉製品の目的は、100%殺菌です。賞味期限の延伸しか考えていません。賞味期限はこれまで保存料などの添加剤や塩分で維持されてきましたが、個人的には、これらを添加することなく、高圧加工だけで同じような物性をつくることのできるだろうと研究を続けています。

●にしうみ・ただゆき 1985年、北海道大学農学部畜産学科卒業。1990年、同大学院農学研究科畜産学専攻博士後期課程修了（農学博士）。1990～2000年、広島大学生物生産学部助手、2000年、新潟大学農学部助教／准教授、2016年より同大学大学院自然科学研究科教授（生命・食料科学担当）。新潟大学地域連携フードサイエンスセンター長、同大学自然科学研究科副研究科長（国際交流担当）、同科・農と食のスペシャリスト養成センター長、公益財団法人 食の新潟国際食財団理事などを歴任。

2 食物アレルギーの現状と課題

食物アレルギーはさまざまな機序で起こりますが、これからは特に経皮膚感作への対応が重要です

千葉大学予防医学センター特任教授 下条 直樹



食物アレルギーによる幼児の痛ましい死亡事故の報道をたびたび目にしますが、これまで小児科の専門領域とみなされてきたアレルギー疾患は、これからは小児科のみならず多くの診療科にとって、重要な疾患になると考えられています。特に花粉症患者が増加するにつれ、花粉と似た構造を持つ野菜や果物による花粉関連食物アレルギー症候群が広がるのではないかと、下条直樹先生は警鐘を鳴らします。

生命の危機にかかわる食物アレルギーとアナフィラキシー

食物アレルギーとは致命的かつ致死的な、極めて注意を要する症状です。今から8年前、東京都調布市の小学校で、乳製品の食物アレルギーを持つ5年生の児童が、給食で乳製品を含む食品を誤食し亡くなった事故が起こり、社会的にも大変大きな話題になりました。学校では以前から、こうした間違いを防ぐためにさまざまな工夫を凝らしてきましたが、事故が起きたことで、国からあらためて注意喚起がなされました。

それ以前に、千葉でも同様の事故が起きました。3歳の女兒が、マヨネーズやチーズが原因と思われるアナフィラキシーショック*により死亡したのです。このお子さんには既往歴に気管支喘息と食物アレルギーがあり、過去にも何

度もアナフィラキシー歴がありました。しかし、重篤な病気があるにもかかわらず、転居が多いために主治医がいなかったそうです。大きな問題はほかにもありました。彼女にはアレルギー歴のない姉と妹がいます。食物アレルギーの子どもが誤食をする大きな原因の1つに、兄弟姉妹がアレルギーでない場合、アレルギーを持つ子が兄弟姉妹の食べているものを取って口にしたたり、兄や姉が与えてしまったりなど、誤食の危険性が大いにあることです。

前医が行ったアレルギー検査の結果を見ると、総IgE値（免疫グロブリンE値：全体的なアレルギーの起こりやすさの目安）は793でした。通常、3歳くらいのお子さんの場合のIgE値は30か40ですから、793はかなり強いアレルギー体質だ

* アナフィラキシー：アレルギーなどの侵入により、複数の臓器に全身的アレルギー症状が惹起される、生命の危機にかかわる過敏反応。アナフィラキシーに血圧低下や意識障害を伴う場合を、アナフィラキシーショックという。

ったということがわかります。また、この子には恐らくダニが原因と思われる喘息がありました。喘息を持っていると致死率がひどく高まります。亡くなる患者さんの大部分は喘息を持っているという症例が多く挙げられているからです。

この子は前日に軽い喘息の発作を起こしており、朝ご飯の時に食べてはいけないものを食べてしまいました。咳が出て、体がかゆくなって、アナフィラキシーを起こすまで10分。あっと

いう間の出来事でした。これまでこの子が何度もアナフィラキシーを起こしているので、母親は救急車を呼ばずに自分の車で病院に行こうとしました。しかし病院に着くまでの間に車の中で嘔吐し、意識を消失したので、車を停めて救急車を呼んだのですが、救急車が着いた時には心肺停止状態でした。救急隊が蘇生を試み、病院でもありとあらゆる治療を施しましたが、わずか2時間で死亡確認という非常に痛ましい結果に至りました。

アナフィラキシーは呼吸困難に陥ってから30分以内の処置が必要

このように、アナフィラキシーで亡くなるケースは決して珍しいことではありません。世界で最も著名な食物アレルギーの権威の1人、米国のサンプソン先生が1992年にまとめたデータがあります。2～7歳の症例をまとめたもので、古いものですが今でも参考になるので、ここにお示しします。

まず、アナフィラキシーは食物摂取後3分から30分以内という早い時間で発現します。その際、強い症状が起こります。アナフィラキシーが起きた時は30分以内にアドレナリンを打たないと血圧が下がり、呼吸ができなくなって死に至ります。30分以内に救急にアクセスできない場所に住んでいる場合は、オートインジェクターで自己注射するアドレナリンの自己注射薬を医師に処方してもらいます。

広大な米国では救急車が間に合わない場合もあるので、アドレナリン自己注射薬を5本も処方する医師がいるそうです。日本では、救急車はわずか10分程で来ます。とはいえアドレナ

リンの効果が続くのは約15分といわれているので、15分経って血圧が下がってきた場合にはまた打たなければなりません。ですから日本では2本処方することがあるそうです。

臨床症状の特徴としては、亡くなった人の全例に喘息がありました。また、その半数は喘息が落ち着いている時期だったので、そういう時期でも危険であることには変わりはありません。また、皮膚症状は死亡例では1例のみでした。しかし重篤な患者の場合、皮膚症状がなくても血圧がいきなりストンと下がり亡くなってしまうこともあるので、皮膚症状が出ないのはかえって危険だということもあります。

何人かは食品中のアレルゲンに気づかず誤食をしています。海外ではピーナッツの誤食例が多いようです。米国ではピーナッツを食べたボーイフレンドとキスをしたピーナッツアレルギーの女性が、アナフィラキシーで亡くなっています。日本でもピーナッツアレルギーが増えていますが、やはり多いのは卵や牛乳のアレルギ

一です。幸いなことに、食肉に対する強いアナフィラキシーはありません。特に子どもたちの食肉アレルギーを見ることはほとんどありません。昔は「ニワトリの卵アレルギーなら鶏肉もだめだ」と言う医師がいましたが、現在そうい

うことを言う医師はかなり時代遅れです。

また、鶏卵アレルギーがあるからといって魚卵もだめということはなりません。ちなみに鶏の卵とウズラの卵だと、ウズラのほうがアレルギー性は弱いといわれています。

迷わず救急車を呼び、緊急時には自己注射薬で対処

アレルギーはある物質が体に入ってこないようにする生体の防御作用なので、体に入らないように注意すれば症状を起こさずに済みます。従って症状が粘膜や皮膚に出た場合は洗い流す、口から吐く、うがいをすることで外に排出します。しかし一度体内に入り局所のかゆみや発疹などの症状が起きてしまったら、抗ヒスタミン薬を内服します。

全身の発赤やジンマシン、鼻汁、流涙、目の腫れなどの強いアレルギー症状が起きた時は病院に行きます。喉頭浮腫、咳、呼吸困難、傾眠、意識障害などの呼吸や循環にかかわる症状が出たりショック症状を起こしたりした場合は、迷わずに救急車を呼びます。安易に救急車を呼ぶことが問題になっているので、呼ぶのをためらう方も多いようですが、子どもの場合は何もなければ「何もなくてよかった」で済むので、迷わずに呼ぶほうがいいと思います。

もしも強いアレルギー症状が起きた時には、アドレナリンを自身で処置すればこうした事態を回避することができます。

図表1はエピペンというアドレナリン（エピネフィリン）の自己注射薬です。現在、日本にあるのはこの1種類ですが、海外には音声ガイダンスが流れるタイプもあります。AEDのように「はがしてください」、「当ててください」と、声で使用方法を教えてください。しかし日本にはまだ入ってきていません。

また、米国には注射ではなくアドレナリンの点鼻薬があるそうで、あと何年かして日本にも導入されれば、今よりかなり使いやすくなり、助かる人が増えるのではないかと思います。アドレナリン注射の重要な点は、具合が悪いと思ったら迷わずに打つことです。打つべき時に

図表1 エピネフィリン自己注射薬（エピペン）

- ✓ 蜂アレルギー，食物アレルギーによるアナフィラキシーの補助治療薬
- ✓ 2009年 救急救命士の注射が認められた
- ✓ 救命の現場に居合わせた教職員が児童生徒に代わって注射しても、医師法違反にはならない



- 体重 15 kg以上 エピペン 0.15mg
体重 30kg 以上 エピペン 0.3mg
- 講習を受けて登録した医師のみが処方できる
- 血管を収縮させ、心臓の収縮力を増して血圧を上げる
- 気管支を拡張し、呼吸困難を改善させる
- 2分ほどで効き、10分ほどで切れる
- 使用が遅れると効きが悪い
- 副作用：頻脈、動悸、血圧上昇
- 小児では重篤な副作用の危険は極めて低い

打たない人が9割もいるというデータがありますが、迷ったら打つと考えていただくほうがいいと思います。

将来的にはAEDのように町の辻々にAEDと並んでアドレナリンのオートインジェクターが置かれるような時代が来るかもしれません。ですから、エピペンを処方されている患者さんで

アナフィラキシーショックが疑われる場合には、迷わず打ってください。ただし皮膚症状だけの場合は、たとえ激しいジンマシンが出て顔がパンパンに腫れたとしても、打たなくても構いません。消化器、呼吸器、全身症状、すなわち生死にかかわるバイタルな臓器に症状がある場合は、アドレナリンを使用すべきです。

アレルギー食物に体を慣らしていく「免疫療法」

海外の国々では食物アレルギーに対して、採血を行い特異的なIgE抗体が見つかった患者や、食べて少しでも症状が出た患者には、その食材を「除去」する方向で対処します。ところが日本では、アレルギーを専門にしている医師たちが多いせいもあり、「なるべく食べられるようになる」、すなわちアレルギー食物に体を慣らしていく「免疫療法」で治療する方向で対処しています。そのため海外のあちらこちらから「免疫療法を受けられないか」という問い合わせが寄せられています。臨床的には、恐らく世界で最も食物アレルギー患者が幸せな国といっても過言ではないでしょう。

免疫療法は、正式名称をアレルゲン免疫療法といいます。IgE抗体ができるようなアレルギー疾患で効果があるといわれています。従ってIgE抗体とは関係のないアトピー性皮膚炎や薬物アレルギーに、免疫療法は効かないと考えられています。ただ不思議なことに、最近ダニの鼻炎の人にダニの舌下免疫療法を行うと湿疹がよくなったケースがあるので、将来的にはアトピー性皮膚炎にも免疫療法を使うようになるかもしれません。現在は、すぐに症状が出る花粉

症、鼻炎、喘息のような疾患が適用になっています。

日本では花粉症とアレルギー性鼻炎にしか適用がありませんが、スギ花粉症やダニの通年性鼻炎のほうは舌下免疫という、毎日アレルゲンのエキスを舌下に置く療法を約3年から5年行うとかなり効果があることがわかっています。

食物アレルギーに関しては、効果的な薬はまだ発売されていません。例えば卵のパウダーを薬として発売するといっても、製造責任があるので難しい。米国ではこうしたものを一定の量入れた食べ物が、例えば負荷試験の薬として発売され、FDA（米国食品医薬品局）が認可していると聞いています。いずれにしろ、食物アレルギーの免疫療法は未だ研究段階とお考えください。

免疫療法を行うにあたっては、入院して1日のうちにアレルゲン食材の量を、何回も増やしていったかなりの量まで上げてしまう急速導入療法と、家で1日1回行う緩徐免疫療法の2つがあります。いずれにしろ、ある量に至ったところでそれを維持し、定期的な見直しをしながら体を慣らしていきます（図表2）。

図表2 経口免疫療法の種類

急速(導入)法 (Rush OIT)	緩徐法 (Slow OIT)
<ul style="list-style-type: none"> 入院で摂取を開始 急速に増量(急速増量期の目標量は施設で異なる) 医師の観察下の増量 医師と医療機関の負担が大きい 患児と保護者の負担が大きい 	<ul style="list-style-type: none"> 自宅で摂取を開始 ゆっくりと増量 医師の非観察下の増量 医師と医療機関の負担が少ない 患児と保護者の負担が少ない
適応 <ul style="list-style-type: none"> 誘発症状が重い 自宅で計量できない投与量 医師の関与が必要(心理的な要素が大きいなど) 	適応 <ul style="list-style-type: none"> 誘発症状が軽い 自宅で計量できる投与量 社会的・経済的に入院困難

先ほど、ダニの免疫療法やスギの免疫療法は舌下免疫療法を3年から5年行くと申し上げましたが、食物の免疫療法は何年行えば効くか、再発はないのかということに関する

エビデンスがありません。しかし多くの医師が、舌下免疫療法と同様に約3年から5年行うのが望ましいと考えているようです。

厚生労働省の研究班が行った、入院し口にしていないことがわからないような形で卵のパウダーを食べていただく試験を行い、急速経口免疫療法の効果を見たデータがあります。

対照群といって、免疫療法を行わなかった場合、割り付け前と割り付け後では群間として全く有意差がありません。つまり卵を食べられる量は増えていない。ところが免疫療法を行った治療群では、割り付け前には食べられなかったものが、全員、1000mgですから、かなりの量が食べられるようになっていきます。急速免疫療法では2~3週間で摂取量をマキシマム度数まで上げ、その後は維持に持っていきます。

しかし副作用もあるので、これを一般の人に「お家でやってみてください」というわけにはいきません。食物アレルギーは重篤な症状が誘発されるリスクがゼロではないので、医師の監督下でしっかり行う必要があるのです。

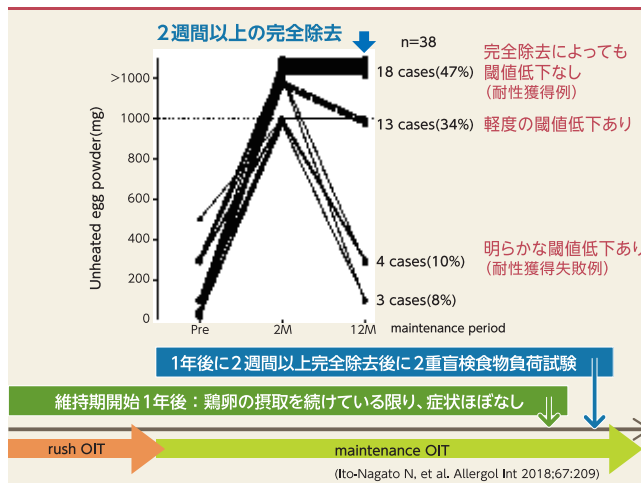
では、免疫療法はいつやめたいのでしょうか。維持療法を行い、鶏卵を食べても大丈夫になったとしても、卵に対するアレルギーが治ったわけではありません。

ずっと食べ続けていることにより、「脱感作」といって体の免疫系が反応できなくなっている状態に過ぎないこともあるからです。本当に治ることは「耐性獲得」とか「寛容誘導」といわれています。

それを調べるために、ずっと食べ続けていた卵を2週間全く食べないようにして完全除去し、その後に再び食べていただきます。もし本当に治っているのなら閾値の低下はありません。耐性を獲得したわけですから、食べても何も起こらないはずですが。しかし治っていない場合は「脱感作」という状態で、耐性獲得に失敗したわけですから、閾値は下がってしまいます。図表3を見ると、半分くらいは閾値が下がっていることがわかります。

つまりこの調査に参加した約半数の患者は、

図表3 維持治療開始1年後の除去後 負荷試験(鶏卵)



急速経口免疫療法を1年ほど続けた後、2週間後に卵を食べてもアレルギーの症状は出ませんでした。ところが残りの半数の患者は食べ続け

なければ元に戻ってしまいます。このデータは、アレルギーがそう簡単に治せるものではないということを示しているわけです。

アレルゲンの相違によって異なる経口免疫療法の効果

蕎麦アレルギーでない限り、2、3年ぶりに蕎麦を食べても何も起こりません。ところが蕎麦アレルギーの方が、30年ぶりに食べたときにショックを起こしたというケースが報告されています。免疫記憶といわれますが、なぜ人間はアレルギーを起こした食べ物を30年後も覚えているのでしょうか。奇妙かつ大変重要なテーマです。その理由が明らかになれば、アレルギーのワクチン開発にもつながるといわれています。

卵のほかにも、子どもに多いアレルゲンとしては牛乳と小麦があります。卵、牛乳、小麦を調べてみると、治りやすいアレルゲンと治りにくいアレルゲンのあることがわかりました。牛乳アレルギーの方は免疫療法を2年やっても完全に治るのは3割です。しかし、卵アレルギーや小麦アレルギーの方は6割から8割が完治します。すなわち、牛乳アレルギーは相当治りにくいということがいえます。液体だからか、なぜ牛乳アレルギーが治りにくいのかはまだわかっていません。

また、重篤なアレルギーは牛乳が引き起こしていることが多いことから、牛乳には特に注意が必要です。牛乳アレルギーの恐ろしさは、飲んだ時には何の症状もないのに、運動したら強い症状が出てくる場合があることです。昼食に牛乳を飲んだ後、午後に体育の授業を受けた学

生がアナフィラキシーになったケースもあります。ですから食物アレルギーが完治したと思っても、その後2年くらいはエピネフィリンのオートインジェクターを持ち歩いてもらう必要があるでしょう。

なお、2010年に米国で発表された食物アレルギーの診療ガイドラインでは、10年経った今でも経口免疫療法は推奨されていません。日本では2017年に「食物アレルギーの栄養食指導の手引き」が発表されました。それによると、食物アレルギーの治療と管理の原則として、正しい診断に基づいた必要最小限の原因食物の除去が紹介されています。

必要最小限の除去とは、食べると症状が誘発される原因食物だけを除去することと、原因食物でも症状が誘発されない“食べられる範囲”までは食べることができることの2点です。過剰な除去を避け、「念のため」、「心配だから」という理由だけで除去したりはしないし、たとえ食物経口負荷試験で症状が誘発された食物であっても、症状を誘発しない範囲量の摂取や、加熱・調理により症状なく食べられるものは除去せず摂取する方向でいきます。

例えば卵だったら加熱した形で食べる。牛乳はクッキーに入った形で食べられるのなら食べる。クッキーは「マトリックス効果」といって牛乳が小麦とくっついた形で存在するので、牛

図表4 「経口免疫療法」と
「栄養食事指導」の違い

	経口免疫療法	栄養食事指導
原因食物の摂取量	負荷試験で確認した 症状誘発閾値を 超えて摂取を進める	負荷試験で確認した 症状誘発閾値を 超えない範囲で摂取する
自宅での増量	増量する	増量しない
症状誘発頻度	高い	低い
アナフィラキシー	高リスク	低リスク
対象となる患者	少ない	多い

*少量でも摂取を継続するほうが閾値が上がりやすい
↓
現在では負荷試験で安全を確認した摂取量の継続がトレンド(日本が先進的)

乳を摂取しても症状が出にくいのです。事実、牛乳を10cc飲んでショックを起こす人が、牛乳10ccを入れたパンを食べても大丈夫なことがあります。ですからわれわれが免疫療法を行う時は、牛乳が20cc入ったパンを食べて

もらい、大丈夫だったら0.1ccの牛乳を飲むとか0.1gのヨーグルトを食べてもらう。その先、牛乳そのものを飲んでもらうという方法を行います。

ほんの少し負荷をかけ、大丈夫だったら量を増やしていく。量を増やしてだめだったら、前回の大丈夫だった量をずっと食べ続けてもらい

ます。

これらをクリアして3カ月くらいしたら、例えば卵なら1個、牛乳なら200cc、小麦ならうどん1人前を食べてもらうという形で負荷試験を行い、食べられる量を決めるようにします。なお、免疫療法と食事指導は厳密には違いがあります。詳しくは図表4をご覧ください。

増えつつある経皮膚感作による食物アレルギー発症

最近、食物アレルギーが増えてきているのはなぜでしょう。食べ物、実は皮膚から入っているのではないかという説が有力です。従って治療法や予防法としては皮膚のバリア機能を保ち、食べ物が皮膚から入らないようにします。例えば保湿液やステロイド剤を使ったり、生物製剤（抗体医薬）を使って皮膚の炎症を改善したりすることが大きなポイントになります。

アレルギーには、胎内感作、経母乳感作、経口感作、皮膚・気道感作などさまざまな経路感作があります。何十年も前になりますが、乳幼児の食物アレルギーが増えてきたころ、感作経路を巡りさまざまな憶測が飛び交いました。胎児の時にIgE抗体ができてしまう胎内感作があるのではないかと、母親の食べたものが母乳に出てアレルギーを引き起こす経母乳感作が原因ではないかなどです。

1900年代には、妊娠中や授乳中の女性が卵を食べなければ卵アレルギーやピーナッツアレルギーの子は減ると考えられていましたが、母親が卵を食べなくてもアレルギーの子は全く減りませんでした。ヨーロッパでは母親が妊娠中や授乳中にピーナッツを食べなかったとしても、ピーナッツアレルギーの子はどんどん増えていました。こうしたことから母親が食べなくても子どものアレルギーを予防できないことがわかり、アレルギーにはほかにメカニズムがあるのではないかと考えられ、経皮膚感作が話題に上り始めました。

英国のALSPACというコホート研究がヒントになりました。ALSPACでは、ピーナッツアレルギーになる人のほとんどが湿疹のある人たちだったので、ラック先生という方が、アレルギー物質が皮膚から入っているのではないかとい

う疑いを持ちました。その次にラック先生をはじめとする研究者たちが調べたのは、人種的な違いのない英国に住んでいるユダヤ人です。その人たちは、妊娠中や授乳中にピーナッツ摂取をしない決まりで赤ちゃんを育てていました。それら英国のユダヤ人と、イスラエルに住んでいるユダヤ人のピーナッツアレルギーを比較したところ、英国に住んでいるユダヤ人のピーナッツアレルギーの頻度が、イスラエルのユダヤ人の10倍高いことがわかりました。イスラエルの母親は妊娠中もピーナッツを食べているし、イスラエルの乳児は離乳食が始まる生後半年ころからペースト状のピーナッツを口にしています。一方、ピーナッツをとらない決まりがある英国の乳児は1歳まで口にしません。

ピーナッツを生後半年から食べている子どもたちが、1歳まで食べていない子どもたちよりもピーナッツアレルギーが10分の1少ないとは、一体どういうことでしょうか。それが事実であるなら、食べるのをやめることに何の意味もないし、むしろ食べたほうがいいのではないかということになります。むしろ食べたほうが寛容につながる免疫反応が起きてくる可能性があるからです。

経皮膚感作が起こりやすい乳幼児のアトピー性皮膚炎

卵アレルギーの多い日本では、国立成育医療研究センターアレルギー科の大矢先生らが行った PETIT study (Prevention of Egg allergy with Tiny amount In Take) があります。生後6カ月でアトピーと診断された赤ちゃんを半分に分け、片方には色が黄色く見えるカボチャのパ

そこで注目したのが経皮膚感作です。ピーナッツアレルギーの乳児たちのほとんどに湿疹があったことから、ラック先生らは湿疹のある赤ちゃんは皮膚から食べ物が入っているという仮説を立て、これを証明する研究を行いました。この研究は『The New England Journal of Medicine』という、世界で最も著名な医学雑誌に発表されました。

ピーナッツアレルギーを起こしやすい乳児約500人を2群に分け、一方の群には生後5カ月から10カ月くらいの乳児にピーナッツを食べ始めてもらい、5歳の時にピーナッツの負荷試験を行ってピーナッツアレルギーがあるかどうかを判定します。もう一方の群は、5歳になるまでピーナッツを全く食べない群です。結果は、ピーナッツを食べていた群では5歳の時点で3%がピーナッツアレルギーになりましたが、ピーナッツを食べなかった群では17.2%がピーナッツアレルギーになっていました。つまりピーナッツを食べたほうがピーナッツアレルギーになる率が少ないことが、これで証明されました。それ以来、欧米のガイドラインは一転し、ピーナッツは生後1歳前から食べるほうが良いということになりました。

ウダーを食べてもらい、片方にはゆでた全卵パウダーを食べてもらいます。1歳時に負荷試験を行い、どのくらいの割合で卵アレルギーになったかを調べたのです。その結果、全卵を食べたグループでは卵アレルギーになった子が10%でしたが、卵を除去してかぼちゃのパウダーを

食べていたグループの40%が卵アレルギーでした。ピーナッツアレルギーの研究と同様、食べたほうがアレルギーになりにくいということがわかりました。

ピーナッツの研究も卵の研究も、対象は両方ともアトピー性皮膚炎を持つ乳幼児、すなわち経皮膚感作が起こりやすい人たちです。肌がつるつるで経皮膚感作が起こらない子に卵やピーナッツを食べさせたらどうかに関してはエビデンスがないので何ともいえません。ただ、現在の日本のガイドラインでは、「卵の黄身は生後5カ月から与えてもいい」ということになり、以

前の基準に戻りました。

要は、ネットの情報などを鵜呑みにして、湿疹があるからといって1~2歳まで卵や牛乳を与えないのはかえってよくないだろうということです。世界的なエビデンスでも、生後半年から1歳までに食べさせたほうが良いという結論になっています。

湿疹を治してアレルギー物質が皮膚から入ってこないように気を付け、タイミングを見て食べさせるほうが良いでしょう。エビデンスはありませんが、蕎麦も2歳前くらいから食べたほうが良いと考えます。

身近に潜むさまざまな経皮膚感作を起こす食品

経皮膚感作については、加水分解小麦を使った「茶のしずく石鹸」を使用した女性が、過去に小麦アレルギーの小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを引き起こした事故がありました。爆発的に売れただけに、大きな話題になりました。石鹸なので皮膚のバリアを壊し、そこに小麦が入ってアレルギーを引き起こしたわけです。この石鹸は現在も売られていますが、現在、小麦は入っていないそうです。

また、私が若かりし頃にはやったカンパリソードの赤色の色素はカイガラムシを原料とするコチニールというものです。現在はカンパリにはもう入っていませんが、化粧品や食品、医薬品には使われているようです。唇が荒れている人がコチニールの入った口紅を使ったりして経皮膚感作が起こることもあり得ます。

身近な食品では納豆アレルギーが経皮膚感作によるものであることも知られています。納豆

アレルギーのアレルゲンはポリガンマグルタミン酸です。ネバネバの素にもなっている物質で、原料の大豆には含まれていません。吸収が遅いので、食べてから10時間以上も経ったころから納豆アレルギーの人では強い症状が起こります。

納豆アレルギーを起こす人たちはサーファーやダイバーのようなマリンスポーツの好きな人たちで、多くはよくクラゲに刺された人たちです。クラゲは、刺す時に刺胞からポリガンマグルタミン酸、すなわち納豆アレルギーのアレルゲンを注入しますが、その時に浸透圧を高くして注入するわけです。

マリンスポーツをやる人は、クラゲに刺されて皮膚からポリガンマグルタミン酸が体内に入り、それに感作され、納豆中のポリガンマグルタミン酸で具合が悪くなるわけです。マリンスポーツをやる人は、クラゲには特に注意が

図表5 花粉との関連が報告されている主な果物・野菜

花粉	果物・野菜
シラカンバ	バラ科 (リンゴ・西洋ナシ, サクランボ, モモ, スモモ, アンズ, アーモンド), セリ科 (セロリ, ニンジン), ナス科 (ポテト), マタタビ科 (キウイ), カバノキ科 (ヘーゼルナッツ), ウルシ科 (マンゴー), シシトウガラシ
スギ	ナス科 (トマト)
ヨモギ	セリ科 (セロリ, ニンジン), ウルシ科 (マンゴー), スパイス
イネ科	ウリ科 (メロン, スイカ), ナス科 (トマト, ポテト), マタタビ科 (キウイ), ミカン科 (オレンジ), 豆科 (ピーナッツ)
ブタクサ	ウリ科 (メロン, スイカ), カントロップ, ズッキーニ, キュウリ, バショウ科 (バナナ)
プラナタス	カバノキ科 (ヘーゼルナッツ), バラ科 (リンゴ), レタス, トウモロコシ, 豆科 (ピーナッツ)

宇理須厚雄 日本小児学会雑誌 2008

必要です。皮膚というのは重要な感作臓器であるわけです。

花粉症とともに野菜、果物など花粉関連食物アレルギー症候群も増加

食物アレルギーの患者は、この先もますます増えていくでしょう。なぜなら、花粉関連食物アレルギー症候群と

いう現象があるからです。食物アレルギーが増加する背景には、増え続ける花粉症があり、花粉と似た構造を持つ野菜や果物がたくさんあることは見過ごせません。肉アレルギーも皮膚を介する交差反応性で起こるということがわかってきているので、アレルギーを語る上で、皮膚は重要なファクターになっています。

花粉のアレルゲンには、ProfilinからStorage Proteins、貯蔵たんぱくまでいくつかのグループがあります。このグループの中のどのたんぱくに対してIgE抗体があるかによって、易熱・易消化性のたんぱくなら調理すれば壊れますが、Storage Proteinsのように頑健なたんぱくだと調理してもアレルゲン性は減らず、強い症状が起こることがあります。

交差反応にはたくさん例があり、花粉との関連が報告されている主な果物や野菜の中でも、特にシラカンバやハンノキに糖鎖するバラ科の果物には、リンゴ、サクランボ、モモ、西洋ナシ、アーモンドなど多くが知られています。スギに糖鎖するナス科の野菜にはトマトがありますが、私の患者さんでスギ花粉症の方がトマトでアナフィラキシーになったことがあります。

こういう方がいるくらいですから本当に気をつけなければなりません。今後、花粉症がますます増えると、こういう植物に対するアレルギーの人も増えてくることは明らかです(図表5)。

以前、ある病院の患者がセツキシマブという抗がん剤の注射で亡くなり、国が警告を発しました。今やどの科にとっても食物アレルギーは無視することのできない問題になっています。今後は、小児科だけでなく、耳鼻科や皮膚科のみならず、抗がん剤を打つがんのスペシャリストも、食物アレルギーのことを知っておかなければならない状況です。

これまでは食物に対する感作は腸だと考えられていました。腸管ももちろん重要ですが、経皮膚感作もとても重要だということを忘れてはなりません。われわれは気づかないうちに、皮膚を介してさまざまなアレルゲンを体に取り込んでいる可能性があります。脅かすわけではありませんが、食べ物のみでなく、石鹸、口紅などという身近な物質を通してアレルゲンに感作されやすくなっている事実を知らない、いつの日かアレルギーやアナフィラキシーショックに見舞われかねないと思うのです。

討議の抜粋 (敬称略)

清水 最近食物アレルギーが増えてきた理由として、経皮膚感作の増加があるとお話でしたが、経皮膚感作増加の原因は何でしょうか。

下条 アレルギー疾患として有名なのは気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎で、食物アレルギーが4番目くらいに入ってきます。このうち喘息とアトピー性皮膚炎は増えていませんが、花粉症とアレルギー性鼻炎と食物アレルギーは増えています。この20～30年の間に東京の相対湿度は約10%下がっているそうです。つまりいくら保湿をしても、皮膚のバリアが前よりも乾燥して壊れやすくなっていることが、経皮膚感作増加の原因の1つであると思います。それと、以前に比べて清潔志向が進み、昔の人よりはずっと石鹸で手を洗う習慣が増えていることも1つあります。

もう1つ申し上げたいのは、東京都はこの10年間でアトピー性皮膚炎は増えていませんが、食物アレルギーが増えています。そうすると、経皮膚感作だけでは説明できないほかのファクターがあるのではないかということで、今注目しているのはビタミンDです。1歳でビタミンDが20ng/mlを切っている赤ちゃんが半分くらいです。東京と千葉の調査では、妊婦さんの95%はビタミンDが20ng/mlを切っています。つまりビタミンD欠損ということです。面白いことに、ビタミンDが少ないことと経皮膚感作は、私たちのデータでは並行しています。

松川 日本でアレルギー性疾患が増えているとお話はわかりましたが、日本はもともと大陸の国に比べれば空気が湿っています。中国では最近石鹸を自由に使っていると思いますが、そうすると中国でもアレルギー性疾患が増えていると考えていいのでしょうか。

下条 はい。生活の西洋化ですごく増えていることがわかっています。ただ、それはもしかすると上下水道が完備したために殺菌した水、つまり塩素が入っている水道水に触れる機会が増えているからか、あるいは土壌の細菌に接する機会が減っているからなのかもしれません。多分いろいろなファクターがあると思います。少なくともモンゴルでは、石鹸を使わない生活をしているとアトピーが少ないといわれてきました。

●**しもじょう・なおき** 1979年千葉大学医学部卒業。2011年千葉大学大学院・医学研究院小児病態学准教授、2014年千葉大学医学部教授、2017年千葉大学大学院医学研究院教授、千葉大学医学部附属病院アレルギーセンター長を経て現職。日本小児アレルギー学会理事などを歴任。専門は小児の免疫アレルギー疾患。

Section

3

畜産
ニューウェーブ

1 家畜改良における新しい技術の現状

経済形質に關与する遺伝子の位置がわかれば効率的、正確に牛の改良ができます

元農林水産省畜産試験場長 松川 正



ここ十年の間、遺伝子の研究は長足の進歩を遂げ、家畜の形質の改良にも盛んに利用されています。牛を改良する上で必要とされるのは、おいしさや市場価格を確保するための成長率、産肉能力、泌乳量といった牛が示す量的な形質の向上で、これらは経済に直結することから経済形質と呼ばれています。ゲノム編集技術を駆使した家畜改良の現状について、松川先生にお話をうかがいました。

枝肉重量も脂肪交雑も格付けも文句がないほど順調に向上

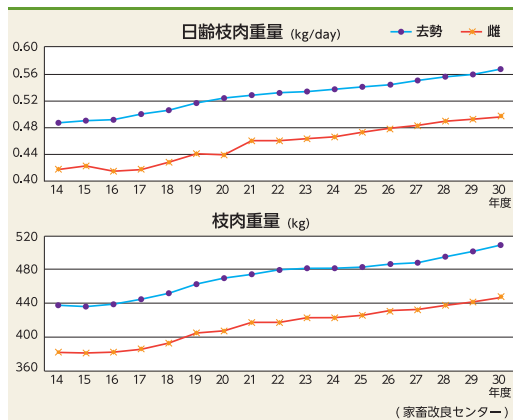
この「家畜改良における新しい技術の現状」という課題をいただきましたので、まず、黒毛和種の枝肉がどういう状況になっているのかを調べてみました。図表1は、家畜改良センターのホームページから取った黒毛和牛約15万頭の枝肉のデータです。枝肉重量が、平成30年度の平均で約506kgになっています（グラフ下・枝肉重量）。この平均に対する変動係数が12～13%ですから、標準偏差の上のほうは、かなり大きくなっていると想像できます。

上のグラフは日齢枝肉重量という形質の推移です。この形質は枝肉重量をと殺した時の生後日齢で割ったものです。日本の場合、交配はほとんど人工授精で行われますから、生年月日は正確です。ですから、と畜場にきた時の日齢も正確に求められています。これを見ますと、枝肉重量は月齢を延ばして獲得したのではなく、

発育速度自体を速めた上で獲得したと読み取れます。事実、と殺に回る時の月齢は29.5カ月前後ですが、20年前に比べると0.3カ月分くらい短縮されてこの枝肉重量になっています。

これは、1つは遺伝的改良の成果であり、もう1つは飼養技術の進歩といえると思います。また、BMS (Beef Marbling Standard) というのはサシの程度をスコアにしたものですが、これもずっと向上しています。このように枝肉重量が大きくなったことは、生産者からすれば、1頭当たりの収入が大きくなることを意味します。枝肉を受け取る側も変化していて、施設や機械が改良されて、大きな枝肉でも処理できるようになったということです。

また、食肉を食べる側でもかなり違ってきていると聞きます。外食する場合は、昔のようにステーキではなく焼肉が中心であるとのこと。



図表1 黒毛和牛の枝肉重量の推移

です。少々切っても文句は出ないし、短冊形の牛肉、サイコロ型の牛肉でもあまり抵抗なく食べてくれるそうです。今は、大きいことについてはほとんど問題がなくなっています。

枝肉の格付けですが、平成24年には20%だった最上級のA5の格付けが平成30年には40%を超え、A4とA5を合わせた格付けが約80%になりました。つまり枝肉重量も脂肪交雑も格付けも文句がないほど順調に向上しているということになります。

私が農林水産省に在籍した20年くらい前は、ステーキ用にはロース芯が大き過ぎるのはだめだといわれましたが、今はそんなことはないそう

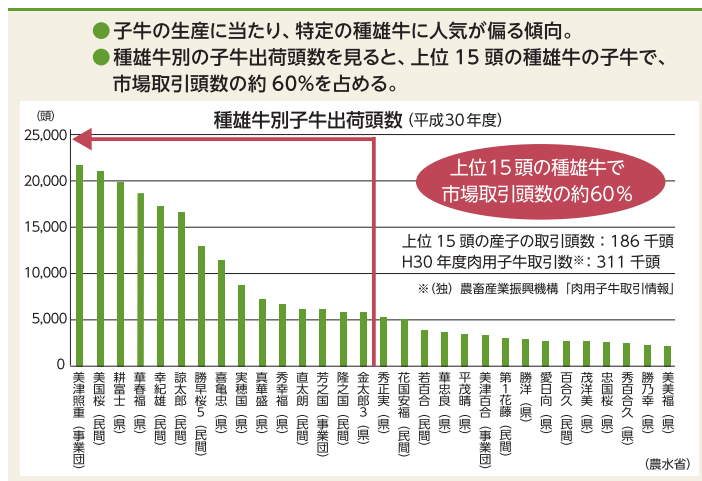
和牛集団の有効な大きさが小さくなるという弊害が生まれています

ところが、万事めでたしで終わっていないのが、和牛改良の現状です。平成30年度に子牛市場に出荷された子牛の父親、種雄牛の状況を見ると、上位15頭で全体の60%くらいの子牛を生産している寡占状態にあります。上位10頭を見れば、市場取引の40%以上は占めていると思われま（図表2）。

ある雑誌に載っていた「家畜市場における種

雄牛利用状況調査」を見ますと、平成24年度、26年度、28年度と2年置きの調査で、いずれの年度でも上位の10頭で全体の40%を超える頭数が生産されています。それだけならまだいいのですが、毎回10位以内に名前が出てくる種雄牛が5頭もいます。かなり限られた種雄牛の子牛がたくさん生産されていることがわかります。その結果、和牛集団の有効な大きさが、ますます小さくなっているという弊害が生まれています。

図表2 種雄牛別子牛市場出荷頭数（平成30年度）



- 子牛の生産に当たり、特定の種雄牛に人気偏る傾向。
- 種雄牛別の子牛出荷頭数を見ると、上位15頭の種雄牛の子牛で、市場取引頭数の約60%を占める。

図表3は、京都産業大学の野村哲郎先生が全国和牛登録協会発行の雑誌『和牛』に載せた和牛集団の有効な大きさの変化を見た表ですが、2010年ですでに40頭くらいになっています。それからSNP*などを指標に有効サイズを見ますと30に満たなくなっています。有効な大きさが30に満たないとい

* SNP：DNAの塩基配列上にある指標で、個体間で塩基配列が1塩基だけ異なっている部分をいう。SNP検査は専用のチップを使って特定部分のSNP遺伝子型を調べる。

図表3 和牛集団の有効な大きさの変化と遺伝的有效サイズについて

うことは、雄と雌が同じ数で世代交代を続けていく理想的な集団に換算すると、雌雄同じ数を残すと考えて雄15頭、雌15頭の集団に匹敵して、近交係数がますます大きくなっていくことを示しています。

事実、近交係数は、和牛では全体として小さくなっています。黒毛和種で見ると平成元年には4.8%だったものが平成25年には約2倍の8%になっています。近交係数が上昇すると、いろ

和牛集団の有効な大きさの変化		遺伝的有效サイズについて	
年	集団の有効な大きさ	有効サイズ	
1960	1724.0	血統データ (※1)	23.50
1980	124.8	SNP データ (※2)	
1990	73.9	Nei & Tajima (1981)	27.42
2000	48.3	Pollak (1983)	27.04
2010	41.5	Jorde & Ryman (200)	27.04
2015	43.9		

野村哲郎

※1 平成 17 年生まれ個体と平成 27 年生まれ個体の近交係数の上昇量から推定
 ※2 平成 17 年生まれの個体と平成 27 年以降生まれ個体のマイナーアレル頻度の違いから推定
 (分析：京都産業大学 野村哲郎先生)

いろな障害が起きてくる可能性が高まります。また、改良しようとしても遺伝的な変異の幅が大きくないわけですから、改良の進歩も遅くなるというのが現状です。

種畜の遺伝的能力を示す概念として育種価を使用

次に育種価という概念についてお話しします。牛の育種では、種畜の遺伝的能力を示す概念として「育種価」を使ってきました。遺伝子などが支配している外観や特徴を形質といますが、形質は大きく2つに分類されます。1つは質的形質で、もう1つは量的形質です。質的形質は1つの形質が少数の遺伝子座によって支配されているため、その遺伝様式を知ることは、精度こそ高くないものの1世紀も前から可能でした。一方、量的形質は理論的には認識されていたものの、遺伝子と形質を結びつけることは近年まで不可能とされていました。

成長率、産肉能力、泌乳量など牛が示す形質のほとんどは量的な形質で、これらは経済に直結することから経済形質と呼ばれています。経済形質に関与する遺伝子座の染色体上の位置を把握することができれば、その情報に基づいて効率的、正確に牛の改良ができると考えられました。

経済形質を支配する遺伝子座の染色体上の位

置を知る方法が、QTL (量的形質遺伝子座 Quantitative Trait Loci/Locus) 解析法です。Quantitativeは「量的な」、Traitは「形質 (遺伝子が支配しているその対象物)」、Locusは「遺伝子座」のこと。LociはLocusの複数形です。育種価とは関係する遺伝子が無数にあるという前提で、1つひとつの遺伝子の効果を考えずに育種価という指標にまとめて示したものです。

もう少し具体的にいうと、ある雄牛をランダムに選んだ多数の雌に交配します。ランダムに選ぶのは、それらの雌の能力を平均すれば、その集団の平均能力になるであろうという理由からで、そこで交配して得られた子牛の平均能力が、その集団の平均能力に比べ、どれくらい優れているか、劣っているかを調べます。それゆえに育種価はマイナスもあればプラスもあり、形質によってはkgという単位も持ちます。BMSスコアという時は数字だけの値にもなりません。

育種価の算出は、数学的な手法のBLUPとい

図表4 ゲノム選抜法とは

う方法で行われてきました。これは最良線形不偏予測 (Best Linear Unbiased Prediction) の略で、米国の数学者が考え出した計算方法です。1970年代の初めには理論は完成していましたが、コンピュータの処理能力が低かったため、1970年代の終わりころから、特に牛育種の現場で盛んにBLUP法を使った育種価の算出が行われるようになりました。その結果、乳牛では平均乳量がアップしました。

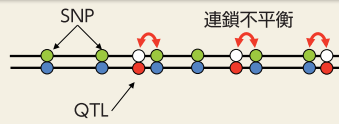
日本でもずっと使われ続けていますが、米国のように自然交配が主流で、1頭当たりの子牛数が少ないものはBLUP法ではなかなか正確な育種価を推定できないという短所があります。子牛数がある程度ないと、後代検定データが基本的なデータになるので、計算してみても信頼度は劣ります。

生まれた時にDNA情報さえ取れば育種価は推定可能

そして2000年代になり、ゲノム育種価という考えが出てきました。2001年に発表されたのが最初の研究論文でした。ゲノム育種価の推定 (genomic prediction) に当たっては、次のように考えます。まず、ある形質に關与するQTLはゲノムのいたる所に効果の弱いものが多数ある。これは育種価で説明したとおり、とにかく無限に近いQTLがあるという前提です。

次に、ゲノム中の数万個のSNPの中にはQTLのごく近くにあるものが多数ある。これらのSNPのうち、少なくとも1つはQTLの1つと連鎖不平衡の状態にある。現在、牛では6500万个のSNPがデータベースに登録されているようですが、お互いに多数あるわけですから、QTL

ゲノム上に高密度に存在するSNPがQTLと連鎖不平衡であることを前提にして、すべてのSNPのアリル効果を予測し、その合計値であるゲノム育種価 (Genomic estimated breeding value: GEBV) を遺伝的能力として評価する手法。



SNPチップを用いることで、すべてのQTLがSNPと連鎖不平衡にあると考えることができる。すべてのQTLの効果をSNPの効果で表現できる。

(西尾元秀)

1980年代に入り、研究手段が進歩してQTLのマッピングが可能になります。1990年以降、牛の発育速度のQTLをマッピングしたという報告が相次ぎますが、その効果は小さくて、そのQTLが説明できる遺伝分散は、全遺伝分散の、大きくても数%に過ぎず、選抜指標に組み込む意義は認められませんでした。BMSに関する遺伝子も見つけたとの日本の研究者の報告もありましたが、実際には変動の数パーセントしか説明できないものでした。

の近くにあるSNPも当然あるわけです。

この時SNPは変数として育種価の変動を説明できる可能性がある——このように3つの仮説を立てた場合は、ゲノム育種価はSNP型を独立変数、育種価を従属変数とする一種の重回帰として推定されます。図表4は、農研機構の西尾元秀先生の書いたゲノム選抜法です。参考までに紹介します。

ゲノム選抜法の流れですが、ここではSNPの型判定と、ゲノム育種価を推定するのに必要な表現型のデータ、この2つが必要になります。表現型のデータは、BLUPを計算した時のデータ、もしDNAのデータが得られれば、それも使えますが、きちんとした表型値を持った牛で、同

時にSNPの情報が取れる牛を1000頭単位で集めて、重回帰式をつくって推定します。この推定値ができると、全く表型値を持たない牛でも、育種価がある程度予想できるようになります。つまり、生まれた時にDNA情報さえ取れば育種価が推定できます。

そうすると、雄子牛を選んで検定にかける時には極めて効率がよくなります。普通、能力の優れた種雄牛はどの子牛にも同じ遺伝子を伝えているという前提で選びますが、そんなことはあり得ないわけで、精子に含まれるQTLには、いいものの頻度が高いものもあれば、あまりよくないものの頻度の高いものもあります。

ゲノム育種価は、生まれた時にDNAの情報さえ取れば推定できます。雄の選抜の効率を上げられますし、乳牛であればどの雌を搾乳用

に選抜するかもある程度できます。肉牛の場合も、どの子牛を子牛生産用に残すか、どの雌は肉牛肥育用の「素牛」として販売するかの選択ができます。

今、牛のSNPの型判定には、約5万4000カ所のSNPを1回で判定できるSNPチップを使います。委託に出して判定してもらうと1頭分約1万7000円かかるそうですから、1頭のゲノム育種価を求めるためには少なくとも1万7000円のコストがかかるという現実があります。1頭当たり1万7000円かかるとすれば豚にはちょっと使えませんが、生まれてすぐに選抜が可能ということで、改良の速度は進んでいきます。

ゲノム育種価は、後代検定用の子牛のデータをたくさん持っている雄牛のBLUP育種価とお互いに0.9くらいの相関はあるといわれています。

ゲノム編集技術の畜産への応用はどこまで可能か

これからゲノム編集の話をしていきます。最近注目されているゲノム編集は、ここ10年の間に出てきた方法ですが、その技術の基本は、ゲノムの中の特定のDNA配列を、狙って切断することです。

現実問題として、自然界でも紫外線や放射線によってDNAの配列が切られています。その変異を特定の位置に導入することができるということがゲノム編集の基本です。切断されたところは、多くの場合ほぼ元どおりに修復されます。

しかし、中には修復の過程で欠失、あるいは挿入が起こることもあります。それは突然変異ですが、遺伝子ノックアウト、遺伝子ノックイ

ンも今までに比べたら極めて簡単にできるようです。また、狙った配列でないところを間違って切断してしまうこともあるそうです(図表5)。

狙ったところが遺伝子のコーディングリージョン(ゲノムDNAのうちアミノ酸をコードする領域)であれば、それはその遺伝子の機能をノックアウトすることにつながります。ですから、その遺伝子の機能をつぶすことは比較的容易にできます。

また、切断したDNAの配列を両端において、異種の生物の遺伝子をそこに挟むと、極めて簡単に遺伝子組み換えができます。これは植物の場合でも動物の場合でも同じです。両端のDNAに合わせれば、別牛の遺伝子を挿入する

図表5 ゲノム編集の基本

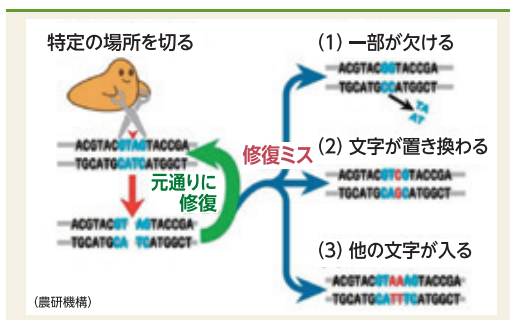
こともできるそうです。ここがゲノム編集の怖いところです。

2018年に中国の研究者が、ヒトにゲノム編集技術を応用しました。その対象遺伝子はエイズに抵抗性のあるものだったそうですが、そのような改造人間をつくることも可能性としてはあります。しかし、その後中国でも人についての研究は禁止され、世界的にも禁止されていると思います。

今、切断するヌクレアーゼ（核酸分解酵素の総称）として一番よく使われているのがCRISPR/Cas9です。受精卵にCRISPR/Cas9で設計したものを注入すると、入れた部分は細胞の中で吸収されて後には残りませんから、全くゲノム編集をしたかどうか分からない、後でチェックするのは困難です。植物の場合は、後で注入したCRISPR/Cas9を除く交配が必要だそうですが、動物の場合は簡単に遺伝子のノックアウトができます。

しかしその遺伝子が、ノックアウトされた時に違う形質を示さなければ、ゲノム編集を行う意味はありません。ですから、QTLという一つひとつの効果が小さい、牛の乳量や発育速度にかかわる遺伝子をゲノム編集の対象にすることはあり得ません。

それでも、ゲノム編集を畜産に応用した例が



いくつかあります。米国で、豚のPRRS（豚繁殖・呼吸障害症候群）の受容体にかかわる遺伝子を、ゲノム編集によって欠失させたり、豚伝染性胃腸炎のウイルスの受容体にかかわる遺伝子を欠失させたりしたという報告があります。それぞれ1つの遺伝子が大きな形質の変化をもたらすものです。

それから、これも米国ですが、角が生えない牛をつくったそうです。米国のベンチャー企業がつくって大宣伝をしたそうですが、FDA（米国食品医薬品局）が詳しくチェックしたら、本来牛にあるべきではないDNA断片が見つかり、これらの牛は淘汰されました。

米国の場合は、ゲノム編集についての監督権限はFDAにあるそうですが、養豚業者の団体は、ゲノム編集についての監督権限をFDAから農務省に移せ、さもないと研究開発を萎縮させるという要求を出しているそうです。中国では、作物についても畜産についても、国家戦略の柱としてゲノム編集に莫大な研究予算をつぎ込んでいます。

わが国は食用目的の家畜のゲノム編集研究は行っていません

日本の農研機構では、食用を目的とした家畜のゲノム編集研究は今行っていないそうです。理由の1つは、経済形質に関するQTLは一つひとつの遺伝子効果が小さいということだと思

ます。

ちなみに作物の場合は、この遺伝子を狙ってゲノム編集をする届け出を行って、実際にゲノム編集した作物ができた時にもう1回届け出を

すれば、安全性審査をしなくてもそのまま流通させられるそうです。米国でも作物の場合は届け出があればそれでよしということです。EUは安全性審査の対象になるといっているそうです。国によって若干ゲノム編集に対する対応が違うようです。

農研機構では、家畜のゲノム編集研究は今は

行っていません。それでも、ゲノム編集の研究については、人間の疾患モデル動物として豚を使って研究を行っているそうです。また、鶏卵の中のアレルゲン物質であるオボムコイドを除去する研究も行われています。ヤギ乳の中のアレルゲン物質の除去にゲノム編集を利用する研究がある大学で進行中と聞いています。

討議の抜粋 (敬称略)

板倉 牛肉のおいしさを追求するあまり、非常に少数の雄から多数の子牛が生まれている現状だと思いますが、おいしさをより向上させるような研究はあるのでしょうか。

松川 日本の場合、牛肉の中の脂肪交雑の程度がおいしさの1つの指標であり、枝肉重量とともにBMS値が向上しているのは、遺伝的な改良も1つの要因ではありますが、牛の飼育方の研究が大きく寄与している面もあると思います。飼育条件の研究は、優秀な肉牛を肥育すれば、その県の肉牛が高く売れますので、各県の試験場が力を入れて取り組んでいます。

大櫛 黒毛和牛の近交係数が高くなっている状況になりますと、劣性遺伝で隠れていた病気が出てきて問題が起こるようなことはないのでしょうか。

松川 不良遺伝子の頻度は、ほかの品種に比べてそんなに違いはないと思いますが、和牛の場合は平均的な近交が進んでいるのは事実です。多くの場合、行政単位としての県域が繁殖集団になる場合が多くて、そこでは有名な種雄牛の娘が繁殖牛として残って、それに有名種雄牛の近縁の牛が交配されて不良遺伝子が表面化するということがよくあります。今は「優性」、「劣性」といわないで「顕性」、「潜性」といいますが、顕性の不良遺伝子であれば、すぐ表面に出ますので簡単に淘汰できます。潜性の不良因子なら、何頭か障害のある子牛が出てきて、これはおかしいということで原因を究明するのが現状です。

●**まつかわ・ただし** 昭和12年新潟県生まれ。帯広畜産大学獣医学科卒業。農林水産省に入省し、中国農業試験場畜産部勤務。農林水産技術会議事務局首席研究調査官、研究開発官などを務める。東北農業試験場畜産部長、農業研究センター総合研究官を経て、畜産試験場長に就任。その後、畜産技術協会附属動物遺伝研究所長、畜産技術協会参与を歴任。専門は家畜育種。



公益財団法人 日本食肉消費総合センター

〒107-0052 東京都港区赤坂 6-13-16 アジミックビル 5F
ホームページ <http://www.jmi.or.jp>

ご相談・お問い合わせ

e-mail consumer@jmi.or.jp

FAX 03-3584-6865

資料請求 info@jmi.or.jp



畜産情報ネットワーク <http://www.lin.gr.jp>

令和2年度 国産畜産物安心確保等支援事業

後援／alic 独立行政法人 農畜産業振興機構

制作／株式会社 エディターハウス