

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06377

研究課題名（和文）動物の移動およびワクチン接種が牛ウイルス性下痢症の導入リスクに与える影響

研究課題名（英文）Risk assessment of Bovine Viral Diarrhea by animal movement and vaccination

研究代表者

磯田 典和 (Isoda, Norikazu)

北海道大学・獣医学研究院・准教授

研究者番号：80615732

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：日本特有の牛ウイルス性下痢（BVD）の伝播解明のために、ウイルス学および疫学的調査を行った。地域におけるBVDの発生と病原性ウイルス遺伝子型を調べたところ、特定の遺伝子型のウイルスは動物の移動を介し、市場など多数の動物が接触する場を経由していることがわかった。またネットワーク解析により、BVDのリスクは動物移動の頻度に相関があることが予想された。血清疫学調査による肉用牛の月齢別抗体陽性率から、調査対象農家のBVDウイルス伝播速度を算出し、基本再生産数の推定を試みた。さらにワクチン非接種地域におけるBVDに関する疫学調査を行ったが、ワクチン接種や移動に伴う有意なリスク要因は見当たらなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本におけるBVD対策の基本はワクチン接種であるが、BVDの制圧までには至っていない。そのリスク要因と思われる動物の移動に伴うBVD拡大についてウイルス学および疫学的見地から関連性を示したことは、本邦における今後のBVD対策に大きく貢献を与える。BVDの拡大には持続感染牛が重要視されてきたが、欧米などでは一過性感染によるBVDの拡大リスクも懸念されている。野外調査でBVDの一過性感染の動態を調査するのが非常に困難なため、血清検査の結果を用いて一過性感染の動態の推定を行った。限られたデータによる結果のため、引き続き精査が必要かと思われる。

研究成果の概要（英文）：Comprehensive field study of bovine viral diarrhea (BVD) was performed to elucidate its dynamics inherent in Japan. Virological and epidemiological analyses of the BVD outbreak in a region revealed that specific genotype of BVD viruses were traced to movement of the persistently infected cattle which go through market where many of animals have opportunity to be contacted with. Network analysis indicated that risk of BVD virus infection would be associated with the frequency of the cattle movements. Based on the antibody positive rates in age-group introduced by the serological survey, basic reproduction number of BVD virus was estimated following to calculation of BVD virus spread in a farm. Indeed, significant risk factor to BVD virus infection related to vaccination history and cattle movement was not found in the field study in an area where BVD vaccination was not implemented.

研究分野：獣医疫学

キーワード：牛ウイルス性下痢 獣医疫学 疾病モデル

1. 研究開始当初の背景

牛ウイルス性下痢症 (BVD) は主に牛で発生する慢性消耗性疾患であり、BVD ウイルス (BVDV) 感染によって引き起こされる。BVD の疫学的特徴として、妊娠時に母牛が BVDV に感染すると、ウイルスが経胎盤感染し胎仔の流産および発育遅延を引き起こすことから、本疾病は畜産分野では生産性に直接関与する重大な疾病である。BVDV に感染した胎仔は胎齢により（特に受精後 30～120 日）BVDV に対して免疫寛容となり、ウイルスに感染したまま持続感染 (PI) 牛として分娩されることがある。PI 牛の多くは発育障害を引き起こすことで生産性に影響を与えるが、それ以上に PI 牛の全身から終生分泌される BVDV が同居牛群の汚染源となり、新たな PI 牛を生み出すことがより深刻である。牛の生産性を群レベルで著しく減退させる本疾病への取り組みは欧州では早くから進められており、北欧諸国では BVDV 感染抗体陽性牛の淘汰により、2000 年代に本疾病の制圧に成功した。その一方で、日本を含む数か国では、ワクチン接種と併せた摘発淘汰を基本方策としているが、現在までワクチン接種方策を用いた本疾病の根絶に成功した国は無い。これは、一般的には、ワクチン接種が簡便かつ効果的な感染症対策である一方で、治療することのない PI 牛の存在がワクチン賦与による集団免疫の概念を根底から覆すからである。混合動物ワクチンが主流である日本においては、BVD ワクチンの接種停止は非現実的であることから、北欧諸国の成功例と異なる方策を模索する必要がある。さらに、動物の移動に伴う本疾病の拡大は世界中で報告されているが、公共牧場における不特定数の動物飼育や動物市場での飼育牛の取引といった日本特有の飼養動物の移動が本邦の BVD 対策に大きな影響を与えていることが示唆されている。

2. 研究の目的

日本における BVD 制圧を達成するためには、日本の畜産実態を反映した BVD 制御方策を提案することが必要である。そのためには、動物の移動という BVD 対策における日本特有の課題に注目しこの要因が BVD 制御に与える影響を定量的に解析することが必須であり、それを本研究の主たる目的とした。また、飼養現場にて算出された BVD 疫学データを用いることにより、日本における BVD 感染伝播を忠実に反映した疾病モデルの構築が可能となる。これにより、BVD 制御方策を費用対効果の観点から評価することが可能となり、具体的かつ持続可能な制御方策の策定に繋げることが可能になる。

これを実現するために、BVD ワクチンを接種していない地域に注目し、当該地域における BVDV 浸潤率の測定と、動物の移動およびワクチン接種が BVDV 浸潤率に与える影響も調べることにした。申請当初は大規模な疫学調査結果に基づいた BVDV の浸潤状況の調査を予定していたが、新型コロナウイルス感染症の感染拡大により、予定していた農家数の野外調査が進められなくなった。そこで、限られた野外調査の結果を用い、BVDV ウイルスの農家内における浸潤状況を、閉鎖空間における疾病浸潤増加率が動物の年齢（月齢）と相関することを利用した時空相同 SIR モデルにて解明することとした。

3. 研究の方法

1) ウイルス学的解析および疫学的解析を用いた BVDV の伝播経路の解明

北海道十勝地域において、15 戸の PI 牛陽性農場から陽性牛の血清および同居牛の耳標番号の提供を受けた。血清から分離された BVDV29 株の E2 領域の塩基配列を解読し、遺伝子系統樹を作成した。耳標番号を基に作成した移動記録を用い、匿名化処理を施した後、農場および家畜市場などの関連施設間の牛の移動経路を示したネットワーク図を作成した。陽性牛の移動経路に着目し、ネットワーク図上にて PI 牛の移動が重なる農場および関連施設の抽出を行った。遺伝子系統樹とネットワーク図から得られた結果を統合し、BVD ウイルス伝播に重要と考えられる農場または関連施設を特定した。また情報科学分野で伝達の指標となる PageRank を使い、牛全体および PI 牛の移動が集中しやすい農場および関連施設を推定し、PI 牛の移動がネットワーク図上で有意に与える影響について検証した。

2) 血清抗体調査による BVDV の集団内での動態の推定

北海道内の BVD ワクチン非接種農場にて 99 頭の肉用牛から血清を採取し、1 型 BVDV および 2 型 BVDV に対する抗体の有無を中和試験法にて調べた。抗体価の結果より、同農場で浸潤していたと思われる BVDV の血清型を推定し、宿主動物の月齢区分毎に当該血清型の BVDV に対する抗

体保有率を算出した。月齢別の抗体保有率を用い、当該 BVDV が農場内に広がった速度を推定し、その結果から、BVDV の一過性感染の伝播速度を一般化線形解析にて推定し、その推定値を時間相同性 SIR モデルに当てはめ、BVDV の一過性感染の基本再生産数の推定を行った。

3) ワクチン非接種地域における BVDV 有病率の調査

BVDV の感染リスクを推定するために、2021 年から 2022 年にかけて宮崎県の 9 市町村の 109 の農家にて飼育している牛から耳片を採取し、BVDV 遺伝子の検出を行った。また調査を実施した農家に聞き取り調査を行い、ワクチン接種の有無およびその接種率や、市場や公共農場の利用の有無などについての情報を得た。BVD 陽性率と疫学情報の関連性について、統計学的に解析を行った。

4. 研究成果

1) ウイルス学的解析および疫学的解析を用いた BVDV の伝播経路の解明

E2 領域を用いた系統樹から、検出されたウイルスは 1a 亜型、1b 亜型および 2a 亜型に分類された。今回解析に用いた 15 の PI 牛陽性農場のうち 12 の農場で、他の農場や公共牧場、家畜市場を経由した牛の移動があった。このうち 4 農場は同一の家畜市場から牛を導入しており、これらの農場で分離されたウイルスは主に 1b 亜型に属していたことから、この市場が BVD ウイルス伝播において重要な経路地点になっていると考えられた。全部の牛の移動および PI 牛の移動に参与した農場および関連施設、それぞれ 1,809 および 63 施設の PageRank を算出したところ、全部の牛の移動の PageRank 値の累積値の 80% は上位 7.5% に当たる 135 の施設に集中していた (図 1)。さらに、その 135 施設のうち 40 (63.5%) の施設が PI の移動を含んでいることがわかった。これより、牛の移動少数の施設に偏っており、そのような移動の多い施設が PI 牛を施設内に招くリスクが高いことから、牛の移動が PI 牛のリスクに深く関与していることが証明された (Hirose et al., Pathogens, 2021)。

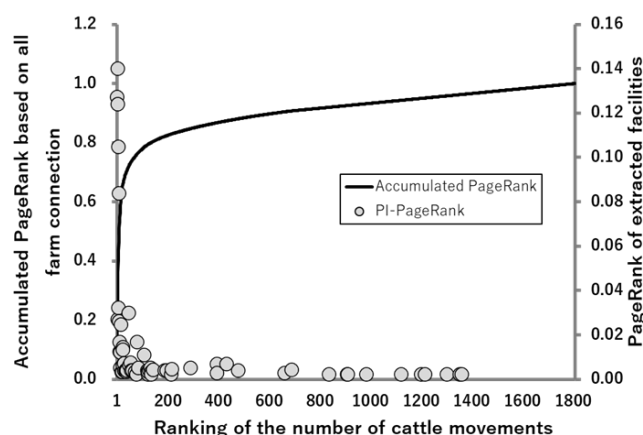


図 1. 全体の牛による PageRank 値と PI 牛移動の関係

2) 血清抗体調査による BVDV の集団内での動態の推定

調査した農場では 1 型 BVDV に対する抗体保有率が 2 型 BVDV に対する抗体保有率と比べ有意に高かったことから、過去に 1 型 BVDV が農場内で浸潤していたことが予想された。調査に供した肉用牛を 6 月毎の月齢区分に分け、各月齢区分における 1 型 BVDV に対する抗体保有率を算出したところ、月齢区分が高くなるにつれて、抗体保有率も指数関数様に増加した。月齢区分による 1 型 BVDV に対する抗体保有率を一般化線形解析にて処理したところ、抗体保有率の増加率は 0.0333 (95%信頼区間: 0.0283-0.0391) となり、これを肉用牛の一般的な生存月数である 53 月齢を用いて時間相同性 SIR モデルに当てはめたところ、1 型 BVDV の基本再生産数は 1.76 (1.50-2.07) となった (図 2)。海外の野外実験にて算出された BVDV1 型の一過性感染の基本再生産数は 0.25 であり、今回の結果と乖離は大きい。しかし、一過性感染と思われる BVDV の浸潤事例も報告されていることから、複数の農家にて同様の調査を実施し、引き続き BVDV の一過性感染に関する疫学的知見を得ることに努める。

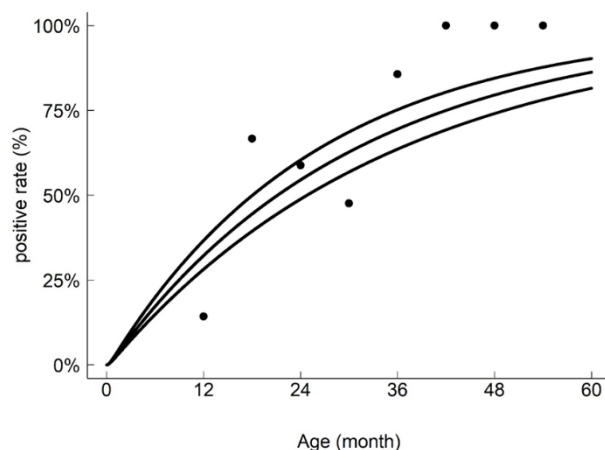


図 2. ワクチン非接種農場における各月齢区分群の 1 型 BVDV に対する抗体陽性率と推定抗体上昇率

3) ワクチン非接種地域における BVDV 有病率の調査

2 年間で合計 1,998 頭の検査を実施し、2021 年度は陽性率 1.23%、2022 年度は 0.43%であった。これらの結果は、昨年度実施された抽出県による BVD の有病率と大きな差はなかった。聞き取り調査の結果から、BVD の発生は複数の市町村の農家で認められているものの、地域や農家の種類などによる要因は BVDV 陽性率と相関は無かった。同地域における疫学調査を引き続き疫学調査を続けることにより当該地域における BVD のリスク要因の特定と、動物の移動に伴うリスク要因の増減についてさらに解析を進めていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hirose Shizuka, Notsu Kosuke, Ito Satoshi, Sakoda Yoshihiro, Isoda Norikazu	4. 巻 10
2. 論文標題 Transmission Dynamics of Bovine Viral Diarrhea Virus in Hokkaido, Japan by Phylogenetic and Epidemiological Network Approaches	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathogens	6. 最初と最後の頁 922～922
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pathogens10080922	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 NISHIMORI Asami, HIROSE Shizuka, OGINO Saho, ANDOH Kiyohiko, ISODA Norikazu, SAKODA Yoshihiro	4. 巻 84
2. 論文標題 Endemic infections of bovine viral diarrhea virus genotypes 1b and 2a isolated from cattle in Japan between 2014 and 2020	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 228～232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1292/jvms.21-0480	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 廣瀬 静香、野津 昂亮、松野 啓太、岡松 正敏、川本 恵子、磯田 典和、迫田 義博
2. 発表標題 ウイルス系統学的解析および疫学的ネットワーク解析を用いた北海道十勝地方における牛ウイルス性下痢ウイルスの伝播経路解明
3. 学会等名 第163回 日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田恵実、國永尚稔、子安美紀、森本陽美記、磯田典和、迫田義博
2. 発表標題 ネットワーク解析を用いた豚感染症リスク管理法の樹立
3. 学会等名 第61回獣疫学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------