

## 解説

本号は、エクワイン・ディージェズ・クォーターリーが1992年10月に初めて発行されてから通算50号にあたる。当初は数百部の配布に過ぎなかったが、今では17,000部が87カ国に配布されるまでに成長した。また、本誌はインターネットで利用されると共に馬に関する種々の科学のおよびその他の馬に関連する出版物に紹介されている。

本誌の発行は、ロンドンのロイド保険会社とその仲介業者およびケンタッキー州の代理店からの不変の財政支援がなければ不可能であった。ケンタッキー大学獣医学部に対する彼らの支援は1986年に開始された。当時、ロイド社は、子馬の下痢の原因を究明するための野外調査に、3年間で150,000ドルを寄付したのである。1980年代の中期、ケンタッキー州中央では子馬の主要な疾病として下痢症が増え続けていた。この調査によって、ロタウイルスがこの下痢症の主要な原因であることが突き止められ、1996年に不活化ロタウイルスワクチンの使用が条件付で認可された。このワクチンが妊娠後期の牝馬に投与され、初乳を介して子馬に受動的な防御能を付与するのである。このワクチンは現在でもケンタッキー州をはじめ、海外の牧場でも使用されている。

この野外調査とワクチン開発への資金援助に続いて、1989年には、家畜疾病診断センターの馬の病理学の研究資金として、90,000ドルが3年間にわたって提供された。1992年、ロイド社はエクワイン・ディージェズ・クォーターリーへの資金援助を開始した。現在、本誌の制作費として毎年40,000ドルが提供されている。

1986年以来、ロイド社は、ケンタッキー大学獣医学部で行われている様々な研究活動を支援する目的で、総額640,000ドルを寄付してきた。この両者のパートナーシップによって得られた具体的恩恵は、ケンタッキー州ばかりでなく、全国および全世界の馬の産業界にまで及んでいる。本誌はこの支援が今後も続けられることを切に希望している。

第 50 号を記念して本誌の構成が変えられた。この号には、現在、マックスウェル・H・馬研究センターで寄付講座を担当する 5 人の教授の研究の概要を掲載している。彼らの報告は馬の感染症研究の重要性を示している。それらは、馬伝染性貧血と馬ウイルス性動脈炎のウイルス学的調査、腺疫とレプトスピラ症の細菌学的調査、および若馬と高齢馬の免疫学的調査である。最近設置された講座のひとつは、整形外科的課題についてのゲノム側からの計画である。

彼らの報告は、これまでに成し遂げられた研究の進展と上記の各調査がケンタッキー州のみならず、全国および全世界の馬の産業界に与えた現実的な恩恵を明らかにし、また、寄付講座における将来の研究の方向性を示している。それぞれの調査研究では、米国内や海外の若い大学院生を対象として科学的な研究・調査に関連する難解な専門分野の訓練と教育が行われている。多くの院生たちは、高い学位と志を持って卒業した後世界中の機関で馬の研究に携わることになる。その研究を通じて彼らは、あらゆる品種、年齢、および性別毎の馬の健康と福祉の向上を目指す研究者として必要不可欠な資質を身に付けていくのである。

問い合わせ先：デビッド・G・パウエル博士、電話 (859) 257-4757、[dgpowe2@uky.edu](mailto:dgpowe2@uky.edu)、マックスウェル・H・ガリック馬研究センター、ケンタッキー大学。

## 馬の免疫学：過去、現在、未来

馬は、免疫学の歴史において重要な役割を果たしてきた。1 世紀以上も前に、エミール・フォン・ベーリングは馬の血清中に存在する治癒的抗体について説明している。それ以来、免疫学の分野では、様々な病気において抗体、リンパ球、その他の細胞が果たす役割についての情報が劇的に増加した。免疫学の研究では、現在は馬に代わってマウスが実験動物として使用されることが多くなっているが、馬の免疫反応の特徴を把握するための研究は今でも続けられている。我々は、馬の免疫システムと、そのシステムが様々な感染症や非感染症において果たす役割についての理解を深めてきたが、それも、マウスやその他の動物を使用して基礎と応用情報を収集した先輩・同僚たちの後を引き継いでいるからである。

現在の研究では、馬の免疫システムの研究や感染防御と病的反応の特定に必要な試薬と技術の開発に重点が置かれている。そのような知識基盤が充実し、得られた基礎的な情報によって、診断法や治療法の改良を始めとする診療所での実用化が可能となる。

ここで行われている研究のひとつは、非常に幼い子馬の免疫反応を調査するプロジェクトである。馬を始めとするあらゆる種類の動物の新生子の免疫反応がどのように発達するのかについては、ほとんど理解されていない。非常に幼い子馬は、母馬の免疫グロブリンが存在しているにもかかわらず、いくつかの細菌およびウイルス感染症に罹りやすいという臨床上の証拠がある。特に、幼い子馬がロドコッカス・エクイ (*R.equi*) に罹りやすいことは、年齢によって異なる現象として広く認識されている。*R.equi* 感染症に対する抵抗力にはいくつかの要素が関係している可能性があるが、この細菌に対する免疫には、細胞性免疫が重要な役割を果たしていることが知られている。私たちは、最近、幼い子馬は成長した子馬や成馬に比べて細胞性免疫に欠陥があることを突き止めた。その欠陥は、生後1ヶ月未満の子馬に最も顕著である。しかし、生後6ヶ月を超えた子馬でも、成馬に比べるとその免疫応答がまだ少ないことがある。細胞性免疫が不足する根本的な原因は分かっていない。また、幼い子馬の免疫システムが成熟して *R.equi* 感染症の細菌に対する抵抗力を獲得するプロセスも、依然として不明である。私たちの研究は、その免疫不全の性質を検証し、子馬の完全な免疫機能の獲得に関与するプロセスを理解すると共に、幼い子馬の免疫機能の改善に応用できる、予防あるいは治療の戦略を見極めることに向けられている。

第2のプロジェクトの目的は、高齢馬の免疫システムの特徴を把握することである。年齢が20歳を超える馬は馬全体の頭数の約15%に達しており、多くの高齢馬が競技や種牡馬や繁殖牝馬としての活動に積極的に関わっている。馬の加齢は、他の種類の動物の場合と同様に、最終的には、身体のコンドিশョン、筋肉の緊張、免疫機能の衰えにつながってくる。しかし、高齢馬はワクチンに対する反応が鈍くなることがよく知られているにもかかわらず、高齢馬やポニーへのワクチン投与について特別な提案はなされていない。私たちは、高齢馬の免疫機能低下のメカニズムの特徴を把握する研究を続けている。この基礎的メカニズムが解明されれば、免疫機能の低下を克服する手法が開発できる可能性がある。

問い合わせ先: デビッド・G・和村 博士、馬感染症の講座を担当するウィリアム・ハート・ミズ 教授、

電話 (859) 257-4757、[David.Horohov@uky.edu](mailto:David.Horohov@uky.edu)、マックスウェル・H・グールック馬研究センター、ケンタッキー大学。

## 馬の細菌性疾患の研究

馬の細菌感染症を対象とする私の研究が、有効かつ安全なワクチンの開発と使用、精度の高い特定の診断法の開発、そして、病気の流行予防と防疫のための疫学に対する理解の向上に役立つことを期待している。これらの研究の成功には、毒性と防御のための免疫反応に関与する細菌の構成成分の特定と分子レベルでの性状の把握、防御のための免疫を誘導する様式とメカニズムの解明、そして、微細レベルおよび超微細構造レベルでの宿主-寄生体の相互作用の分析が必要である。

### 連鎖球菌感染症

馬の腺疫のより効果的かつ安全なワクチンを開発する必要性が、防御のための免疫反応を刺激するストレプトコッカス・エクイ (*Streptococcus equi*, *S.equi*, 腺疫菌) のタンパク質を解明する研究の原動力になっており、また、*S.equi* の遺伝子配列がほぼ解明されていることが、この研究の進展を大幅に早めている (サンガー、<http://www.sanger.ac.uk>)。私たちは、現在、特定の突然変異体を用いた免疫-攻撃試験や感染実験で菌体表面に露呈あるいは分泌した多数の新種のタンパク質の評価を行っている。クレイの客員研究員であるパワン・クマール博士が行っている馬の扁桃体の総合的な形態学的、組織化学的研究によって、*S.equi* の侵入と感染の経過に伴う感染部位、および、抵抗力を持つ馬の活発な防御免疫機構について重要な情報が得られている。腺疫に対する免疫は、クローンの *S.equi* とほぼ同一の生物体であるゾーエピデミカス (*S.zooepidemicus*) による刺激を受けないため、セルゲイ・アーティウシンは、*S.zooepidemicus* W60 の遺伝子配列を解明し、*S.equi* 独自のタンパク質と調節経路における違いを特定する仕事に取り掛かっている。また、最近、博士課程の院生であるラクシャ・ティワリは P9 の遺伝子配列を解明している。この P9 は、ジョン・スパニエルと私が 1976 年に分離した *S.equi* のテンプレートバクテリオファージ (訳注：宿主菌に新たな遺伝子を導入することができる細菌ウイルス) である。*S.equi* の遺伝子配列の研究成果として、ある毒性因子の遺伝子はファージにコード化されていること、また、ゾーエピデミカスの祖先から毒性の強い *S.equi* の形成には、バクテリ

オフページの獲得がカギを握っていることが明らかになった。*S.equi* に関する研究では、臨床材料から *S.equi* を検出する PCR 試験や特定の抗体の分析を行うための ELISA、および、遺伝子レベルの標識が付いた弱毒ワクチン株の開発が行われてきた。

さらに、インフルエンザウイルスの感染、あるいは高熱によるストレスに続いて発生する肺炎（夏の肺炎）は、固有の扁桃細菌叢から選択されたズーエピデミカスの単一のクローンが肺に侵入することによって発生することが明らかになった。

### レプトスピラ症

流産と再発性のブドウ膜炎は、馬のレプトスピラ症の最も見慣れた臨床症状である。流産を起こした直後の牝馬の血清中には高い抗体がある。また、この抗体には複数の特異体が存在する。これは、体温で調節されたり、あるいは、感染によってのみ発現するレプトスピラ菌のタンパク質を検出するための重要なシグナルである。レプトスピラ菌種から製造され、摂氏 30 度で培養された市販のワクチンには、その重要な免疫原が不足しているため、新世代ワクチンにはそれらのタンパク質のいくつかが含まれるようになる可能性が高い。この研究室では、宿主によって誘導される 3 つの新種のタンパク質の性状を特定すると共に、第 4 のタンパク質の性状の解明を進めている。それらの研究の有用な副産物は、ワクチンと感染とを区別するための ELISA が開発されたこと、そして、馬の尿中のレプトスピラ菌を検出する PCR 法がセルゲイによって改良されたことである。さらに、博士課程の院生であるアシュトシュ・ヴェルマは、ブドウ膜炎の眼中にのみ発現する免疫原性を有するレプトスピラ菌のいくつかの新しいタンパク質の性状を特定した。この情報は、ブドウ膜炎に罹りやすい種類の動物に用いる新世代のレプトスピラワクチンの組成に何らかの有益な影響を与えることになるだろう。

問い合わせ先: ジョン・ティモニー博士、馬獣医学の講座を担当するキーンランド・アソシエーション、電話 (859) 257-4757、[jtimoney@uky.edu](mailto:jtimoney@uky.edu)、マックスウェル・H・グールド馬研究センター、ケンタッキー大学。

### 軟骨細胞の遺伝子発現に関する幅広い展望

滑膜関節は、関節を動かすために同時に機能する様々な組織で構成されており、対面す

骨同士の表面摩擦係数は驚くほど少ない。これにより健康な関節は、スムーズに、また痛みを伴わずに様々な動きをすることができる。しかし、関節の怪我は、炎症や複数の組織（関節包、滑膜、靭帯、関節軟骨、関節軟骨の下にある骨）の退行性変化の原因になることがある。残念なことに、それらの組織がすべて高い再生能力を持っているわけではない。特に軟骨は簡単には治癒しない。関節軟骨の軟骨細胞は、関節の表面の構造的な欠陥を修復する能力が非常に低い。変形性関節症が慢性かつ進行性の病気になっているのは、その再生能力の低さに主な原因がある。関節表面の損傷もなかなか修復しない。また、関節の機能も時間の経過に伴って低下することが少なくない。

滑膜関節と変形性関節症に興味を抱く多くの研究者は、軟骨細胞の細胞生物学的研究を行っている。この分野での調査すべき重要な疑問点が多い。例えば、「馬の成熟に伴って軟骨細胞の通常の機能は変化するのだろうか？」「馬が激しい作業を開始し、関節にかかる生体力学的ストレスが増加すると健康な軟骨細胞はどのような反応を示すのだろうか？」「どのような変化が軟骨細胞の機能を低下させ、関節軟骨に構造的な損傷をもたらすのだろうか？」「軟骨細胞の機能は薬物療法やその他の治療によってどのように変化するのだろうか？」「一般的に、軟骨細胞はなぜ関節表面の損傷を修復して関節軟骨の構造的、生体力学的な完全性を取り戻すことができないのだろうか？」「関節の表面に構造的な損傷が発生した時に、どのようにすれば軟骨細胞の再生能力を向上させることができるだろうか？」などである。

上記の疑問とそれに関連する多くの疑問を解くための重要な戦略は、軟骨細胞の遺伝子発現を分析することである。軟骨についての価値ある情報は、基本的に軟骨細胞の遺伝子発現のパターンの変化を調べることによって得られる。新技術を活用すれば、より強力かつ効率的な科学的戦略を立てることができる。伝統的に、遺伝子発現の研究では一度にひとつの遺伝子のみが研究が行われてきた。従って、科学者が実験で評価することのできる遺伝子の数は極めて限られていた。しかし、ゲノム全体では約 30,000 の遺伝子があるので、この方法は非効率的である。そこで、新たな手法を使用すれば、科学者はより幅広い展望に立って1回の実験で遺伝子の大きなサブセット（小集団）の発現を調べることができる。そして、得られた情報に基づいてどの遺伝子を詳細に調べるべきかを判断することができる。すなわち、科学者は「森」を評価した後に、どの「木」をさらに調べるべきか

が分かる。そのような実験的ゲノム戦略を活かすために、私たちは過去 2 年間にわたり馬の関節軟骨の軟骨細胞によって発現する 9,322 の異なる遺伝子を代表する cDNA クローンセットを開発してきた。そのクローンセットは、これまで研究されていない数千の軟骨関連遺伝子や他の遺伝子にも機能的に一致しない 1,000 以上の遺伝子の情報を集めることによって、実験サンプルの遺伝子発現のプロファイリングが可能になる。馬から分離した材料の特異性と感受性を調べる上で、馬に特異的 DNA 配列を確認することは非常に重要である。馬の跛行の科学的な研究においても、軟骨細胞の発現のプロファイリングによって、軟骨において重要な機能を果たしている新たな遺伝子と遺伝子発現の量的な変化の双方を確認することができると期待される。そして、これらの情報は関節炎を始めとする関節の病気に朗報をもたらすことになる。

問い合わせ先: ジェイミー・マクLeod 博士、馬の筋骨格科学の講座を担当するジョン・S ならびにエリザベス・A・ナット教授、電話 (859) 257-4757、[jnmacleod@uky.edu](mailto:jnmacleod@uky.edu)、マックスウェル・H・グーリック馬研究センター、ケンタッキー大学。

#### 馬伝染性貧血 (EIA) : 25 年間で 600,000,000 ドル

アメリカの馬主たちは、1980 年以來、EIA の検査に 6 億ドル以上も費やしてきた。馬主と獣医は、1970 年代初期に精密なテスト (AGID あるいはコギンズテスト) を初めて実施した時に受けた恩恵を忘れない。その検査によって、EIA ウイルスのキャリア (保菌馬) が摘発されたからである。主要な競馬場や生産牧場で EIA に罹患するリスクは、防あつのためのガイドラインが守られていたならば、ゼロになっていたであろう。2003 年、アメリカでは約 5,000 万ドルの費用をかけて検査した結果、273 頭の陽性の馬が摘発された。陽性率は 0.015% である。私たちは、現在の防あつ対策を評価して、その費用対効果を見直すよう努めている。現在の州毎に行われているプログラムを各地方のプログラムに統合すれば、かなり少ない費用で、また、現在あるいはそれ以上のレベルで、EIA の防あつが可能になると目算される。そのような統合を州と連邦のもとで協力して行うよう米農務省からも正式に要請されている。

「なぜ、ワクチンが無いのだろうか?」、「潜伏しているキャリアー (保毒状態の馬) を

探し出すことはできるだろうか?」、**「いつになったら、検査が不要になるのだろうか?」**、そして、**「私たちの診断法は最良のものだろうか?」**

EIA（馬伝染性貧血ウイルス）に関する研究では、上記のような疑問への取り組みが行われている。HIV（ヒトの免疫不全ウイルス、通称エイズウイルス）の仲間である EIA の病原体はウマ科の動物に特有のレンチウイルスで、持続的な感染の原因になっている。また、このウイルスは高い確率で突然変異を起こす。従って、人間にとって HIV(エイズ) が脅威であるように、ウマ科の動物にとっては EIA（馬伝染性貧血）ウイルスが脅威なのである。

ワクチンの設計と評価は、この研究室では優先度が高い課題である。我々が候補としていくつもの優れたワクチンの将来は有望である。いずれも、この研究室で所有する病原性 EIA ウイルスに曝された馬の感染と発病を防いでいるようである。EIA のすべてのウイルス株に対して安全かつ効果的なワクチンを製造することは可能だろうか。国立衛生研究所が、EIA ウイルスの多様性の評価と、ワクチンの有効性に与える影響の調査を対象に助成金を出しているのは、その疑問に答えるためである。私たちは 1978 年以来、ピッツバーグ大学のロン・モンテラロ博士と共同で、その疑問の他、EIA に関する様々な基本的な疑問を解明する研究を行っている。

EIA と HIV のワクチンは、理解しにくいかも知れない。というのも、それらのウイルスは、病原体に存在する数多くの可能性のあるターゲット（エピトープ）の中のごく少数のエピトープにしか反応しない、免疫優勢という基本的な免疫システムの特性を利用しているからである。この「免疫優勢」は常に弱点になるとは限らないが、EIAV や HIV のような突然変異を起こす病原体は、このエピトープが変化すると、免疫の監視をすり抜けてしまう。一方、免疫優勢の度合いが劣る他のエピトープは高い確率で保持されているので、より広くて有効な反応を刺激する能力をもっている可能性がある。そこで、この免疫優勢をブロックすることができれば、EIA と HIV などのレンチウイルスに暴露しても感染と発病を予防できる可能性がある。EIA における免疫優勢の役割は、分子ウイルス学者であるフランク・クック博士の優先度の高いテーマである。



EIA ウイルスへの感染は、依然として、世界の多くの地域におけるウマ科の動物の病気および死亡の原因となっている。EIA 感染馬は、レンチウイルスに対する宿主反応を表す貴重な動物モデルである。今日に至るまで、AGID および ELISA テストの血清学的検査で EIA ウイルスの抗体を検出するという現在の診断法に代わる実用的な方法はこれまでのところ見当たらない。私たちは、米国農務省ならびに診断キットメーカーと共同で、認可されたキットの監視を行うと共に、EIA の定期検査における改善点を提案している。私たちは既存の診断キットを用いてあるモデルを提案しているが、このキットは、米国農務省が現在評価を行っている新たな 3 階層の試験の根拠となっている。

私たちは、EIA を撲滅するツールを持っている。だが、これからもこの感染症と共に生きていくのであれば、地域的な「EIA 非感染証明書」を採用することによって、リスク管理の費用対効果が高まるだろう。

問い合わせ先：チャールズ・アベル博士、馬の感染症の講座を担当するウォレン・ライトならびにビル・ライト・マケイ教授、電話（859）257-4757、[cissel@uky.edu](mailto:cissel@uky.edu)、マックスウェル・H・ゲルック馬研究センター、ケンタッキー大学。

## 馬動脈炎ウイルス

1988 年に私がフレデリック・L・ヴァン・レネップ馬獣医学講座の教授に任命されて以来、馬動脈炎ウイルスの生態学および疫学的要因、特にキャリアー（保毒）状態の発現が、私の主要な研究テーマになっている。

この分野における初期の研究により、馬における馬動脈炎ウイルスの持続感染の成立は、テストステロンに左右されることが確認されている。その事実は、去勢されていない、性的に成熟した牡駒あるいは種牡馬のみがキャリアー状態になる理由を説明するものである。過去 20 年にわたる野外調査に基づくと、自然感染の種牡馬の場合は、キャリアーの発現頻度は 10%未満から 70%までの範囲に広がる可能性がある。一方、すべてのキャリアー種牡馬が生涯にわたって感染し続けるわけではない。しかし、キャリアー種牡馬は、世界の様々な品種の馬において、馬動脈炎ウイルスの主要な保有宿主であることが現在では広

く認識されている。

持続感染している種牡馬の国際的な移動により、あるいは、ウイルスで汚染された精液の移動により、馬動脈炎ウイルスが世界的に広がるというケースが実際に発生している。アメリカを除くすべての馬の主要生産国が、個々の馬の遺伝子に秘められた可能性に関わりなく、そのような馬や精液の輸入を禁止していることは少しも驚くことではない。キャリア種牡馬や汚染した精液の国際貿易を禁止すると経済的に大きな影響が発生する恐れがある。しかし、それを別にしてもキャリアであることが確認された多くの種牡馬は、国内でのその市場価値を大幅に低下させることになる。

馬動脈炎ウイルスの疫学におけるキャリア種牡馬の重要性、および、それに起因する経済的な影響を考慮すると、この感染症を予防できる安全かつ効果的なワクチンが利用できるとは言っても、キャリア状態についての研究成果をより早く周知させる必要があるのは明白である。現在の研究では、いくつかのテーマに重点が置かれている。例えば、「ウイルスの持続感染の *in vitro* モデルの確立」、「馬動脈炎ウイルスが特定の種牡馬の生殖器官に持続感染しているかどうかを知る上で一定の役割を演じる宿主側の要因の解明」、「特定の種牡馬がキャリアから自然治癒する現象の解明」、さらには、「長期持続感染種牡馬におけるウイルスの病原性の変化の有無」などである。

キャリア状態に対する私たちの理解が深まれば、種牡馬の将来の受胎能力が低下するリスクを発生させることなくこのウイルスを排除する、安全かつ信頼性の高い戦略を開発できるようになると期待している。馬動脈炎ウイルスに持続的に感染している種牡馬の治療に成功すれば、そのような種牡馬の商業価値と市場性が向上するという大きな経済的恩恵が得られるばかりでなく、世界の大半の諸国に種牡馬を輸出する際の障害も取り除かれることになるだろう。

これまで、そして現在も、多くの人々がキャリア状態に関する研究に多大な貢献を行ってきた。特に多大な業績を持つケンタッキー大学の名誉教授、ウィリアム・マッカラム博士、ならびに、カリフォルニア大学デービス校のジェームズ・マクラ克蘭博士とユーデニ・バラスリヤ博士には感謝の意を表したい。

問い合わせ先：ピーター・ティモニー博士、馬獣医学の講座を担当するフレデリック・L・ヴァン・レネップ 教授、  
電話（859）257-4757、[ptimoney@uky.edu](mailto:ptimoney@uky.edu)、マックスウェル・H・グールック馬研究センター、ケンタッキー大学。