

時事解説

幹細胞と再生医療-注意すること

獣医師と細胞生物学者が、1980年代に分子生物学に関する教育を受けたおかげで、それが生物医学的研究や、農業と医学に与えた大きな影響を、私は直接に目撃することができた。分子生物学を“影響力のある“(transformative)として表現することは正しい。組換えDNA、トランスジェニクスと現在ゲノム科学が、どのように科学での発見、農業経営上の実務、製薬業界と臨床診断法に衝撃を与えたかについて考えてみよう。その過程は、のんびりとしていない—まさに正反対である。我々は、カスタマイズされた医療の段階に入っている。病歴、臨床検査成績をもとにして診断を行い治療方針を決定する段階では、まさに個人のゲノムの解析結果をも考慮することが要求されるようになっている。いくつか疾患で、特定の遺伝子が関わっていることが知られている。患者のDNA (ゲノム) の全塩基配列の解読、臨床サンプル中で発現している特定のRNAまたはタンパク質の濃度の全体的な評価と代謝物質の広いスクリーニングは、そう遠くない将来に臨床診断に応用されるように思える。獣医師と医者は、患者の利益のために、診断用の検査リストの作成段階で、これらの情報を使って治療を戦略的にカスタマイズし、予後を改善することができる。

私は、分子生物学と対照的に、細胞生物学も、それほど遠くない将来に、同じように医学に大きな影響を及ぼすと、最近になって考えるようになった。これまでに累積されているデータは、強力な「幹細胞」には組織修復を容易にする可能性があることを示している。私は、幹細胞の専門家でないが、しかし、2つのカテゴリーが存在しているように見える。

最初のカテゴリーは、間接的なメカニズムを含んでいる。患者に投与される幹細胞は、いくつかの要素（サイトカイン、ケモカイン、成長因子など）を適切な濃度、分子構造と、それらの組み合わせで、局所に届けることができる可能性がある。そして、これらは、患者の免疫力と組織の能力を修復する。修復のために、患者自身が持っている細胞が動員され、かつ活性化される。破壊的な異化作用（組織破壊）プロセスは、自立した同化作用（組織の修復）反応に切り替えられる。面白いことに、導入された幹細胞は、このスイッチに影響を及ぼすために、まさしく長い時間、病変領域で生存している必要のない可能性の高いことが分かった。

第2のカテゴリーは、より挑戦的であるように見える。それは、導入された幹細胞自体が、正しい細胞に分化し、適切な細胞外基材を合成し、再編成して、組織修理を成し遂げるために、正常な組織構造を再生させる直接的なメカニズムに組み込まれることである。メカニズムは、組織構造を回復する方向に動いて、機能する。

私のオリジナルではないが、私が同意しており、かつ他人に奨励するメッセージは、「注意を払いなさい。」である。幹細胞と再生医学は、臨床面で大きく前進する準備ができている。この問題でフェラーロ博士によって議論されてい

るように、多くの基本的疑問は未解決のままである、そして、学ぶことが多くある。

我々の研究は、厳密な科学的研究法と仮説にもとづく実験的な生物学によって運営される必要がある。しかしながら、我々の獣医学には、これらの重要な領域における進歩と発見を導くあらゆるチャンスがある。はい、その通り一注意が必要である。

問い合わせ先：

Dr. James MacLeod, (859) 218-1140, jnmacleod@uky.edu,

Maxwell H. Gluck Equine Research Center,

University of Kentucky, Lexington, Kentucky.

国際情報

2011年 第2四半期*

イギリス、ニューマーケットの国際健康情報収集センター(ICC)をはじめとする諸機関から以下の疾病の発生が報告された。

馬伝染性子宮炎(CEM)は、ドイツ、南アフリカ共和国とスウェーデンから報告された。CEMの病原体は、ドイツの1頭の牝馬の流産時に流れ出た羊水で見つかった。牝馬は、南アフリカ共和国に輸入される前に、保菌種馬の精液で種付けされていた。スウェーデンは、輸入された種馬の精液で種付けしたトロッター種の牝馬における1つの症例を報告した。

イタリアでは、いくつかの施設で媾疫(*Trypanosoma equiperdum*)の発生が報告された。この症例は、2010年9月にオランダから輸入された牝馬と関連性があった。5つの施設の10頭のウマで、媾疫の軽い症状が記録された；2頭のウマは安楽死された。2頭の種馬は、血清学的に陽性であると確認された。ナポリの近くのもう一つの施設における血清学的に陽性の6つの症例は、指標施設と関連性があった。

馬媾疹(ウマヘルペスウイルス-3)の1症例は、イギリスから報告された。

馬インフルエンザは、フランスのある施設において3頭のドラフト種の仔馬で診断された。その施設では、おそらくインフルエンザが原因で8頭の仔馬が死亡していたが、報告がなされていなかった。症例は成馬でも確認された。アイルランド、イギリスとアメリカ合衆国は、単独の症例を報告している。

腺疫はドイツで5症例が報告された；南アフリカ共和国は進行中のアウトブレイクを経験した。6頭のウマが含まれるアウトブレイクが、スウェーデンで確認された。

ウマヘルペスウイルス-1 (EHV-1)の多数のアウトブレイクが報告された。フランスでは、1つの呼吸器疾患の症例が記録された。流産は、アルゼンチン(2)、フランス(4)、ドイツ(1)、アイルランド(5)、南アフリカ共和国(1)、トルコ(21)とイギリス(6)から報告された。流産は、フランス(1施設で1症例が、他の施設でいくつかの症例が確認された)とアイルランド(2つの施設を含む3症例)で EHV-1による神経疾患が確認された。ドイツにおける流産と呼吸器症状を示した1頭の牝馬では、EHV-4が原因だった。

フランスでは、後でアウトブレイクをおこした1つの施設において単独の馬ウイルス性動脈炎(EVA)症例が確認された。EVAの症例は、ドイツとスウェーデンでも確かめられた。アイルランドでは、いくつかの血清抗体陽性牝馬と種馬(何頭かはEVAの臨床所見はなく、そして何頭かは予防接種歴があった)が報告された。

馬伝染性貧血はドイツ(ルーマニアから輸入された1つの臨床症例を含む3症例)と日本(1症例)から報告された。

ウマのピロプラズマ病は、フランス(風土病)、アイルランド(輸入された牝馬から生まれた仔馬の先天性の *Babesia caballi* 感染症の症例)、南アフリカ共和国(風土病)、スイス(風土病)とアラブ首長国連邦(風土病)から報告された。アメリカ合衆国では、血清検査陽性のクォーター・ホースで *Theileria equi* 感染症の2症例がテキサス州で同定された。そして両馬とも安楽殺された。フロリダ州において輸入されたウマは、陽性と診断され、そして輸出されようとした；*Theileria equi* 血清検査陽性の2症例のうち1症例はノースカロライナ州で、1症例はテネシー州で確認され、州による検疫下にある。大多数の陽性症例は、ク

オーター・ホースの競走馬である。2009年11月に最初に発見されたテキサス州南東部の大規模な牧場におけるウマピロプラズマ病の広範囲な発生を除いては、ダニによる伝搬の証拠は、他の州では確認されなかった。

南アフリカ共和国は、さまざまな種類のウマを含む多数の施設で、ウマ脳症の100以上の症例を報告した。疾病の臨床徴候は、穏やかだった。

東部馬脳炎の1症例が、フロリダ州（アメリカ合衆国）で、予防接種済みのサラブレッドの1歳馬で診断された。ウエストナイル脳炎は、アメリカ合衆国で4症例、そしてギリシャでいくつかの症例が報告された。

神経疾患の症例の増加が、オーストラリアから報告された：ニューサウスウェールズ州、クイーンズランド州、ビクトリア州とサウスオーストラリア州である。最初の報告は、クンジンウイルスまたはマレイ・バレー脳炎ウイルスとの関係を示唆していた。ビクトリア州では、筋骨格症候群を伴うロスリバーウイルス感染の所見が報告された。

24頭のウマを含むサルモネラ症の4つのアウトブレイクとロタウイルス性腸炎の5つのアウトブレイク（10の症例）がアイルランドから報告された。アメリカ合衆国は、クロストリジウム腸炎の仔馬でのアウトブレイクを報告した

equine grass sickness が、スイスで確認された：3つの施設における非サラブレッドで5つの症例である。

2つの別々の非サラブレッド種における *Anaplasma phagocytophilum* による軽いアナプラズマ症の症例がスイスから報告された。

* オーストラリアにおける第1四半期報告

ヘンドラウイルス：

オーストラリアにおける先例のない大規模なアウトブレイク

ヘンドラウイルスは、ウマからヒトにまで伝播する潜在的に命にかかわる人獣共通感染症である。ヘンドラウイルスに関連するウイルスに、ブタとヒトに呼吸器疾患と脳炎を引き起こすニパウイルスがあり、これらの2つのウイルスで、パラミクソウイルス科ヘニパウイルス属を構成する。

1994年に北部のブリズベン郊外において、ウマで急性で急速に進行する呼吸器疾患のアウトブレイクが初めて発見された。さらに、ヘンドラウイルスは、オーストラリア原産の *Pteropid* コウモリ種（果物を好む種類）で自然に感染していることが発見された。1994年以降、報告されたヘンドラウイルス感染症の事例は26例あり、63頭のウマ、1頭のイヌ、7人のヒトが感染した。これらの26件の発生事例のうち、12事例は2011年に発生した。このウイルスにおけるヒト-コウモリ伝搬症例は、まだ報告されていなかった。ヒトのヘンドラウイルス感染症の全7症例は、現在までに、ウマのヘンドラウイルス感染症と関連性があったことが分かっている。ヒトのヘンドラウイルス感染症の致死率は57%である。国家のガイドラインに従って、検査でヘンドラウイルス陽性反応を示したウマは安楽殺する。

宿主のコウモリ種は、オーストラリアの沿岸部の広範囲な地域原産であるが、ヘンドラウイルス感染症に罹患したウマとヒトの症例は、ニューサウスウェールズ州の北部のみと、クイーンズランド州（図1）だけで報告されている。オーストラリア本土で発見される、果物を食べる（*fructivorou*）コウモリの4種類のすべてで、ヘンドラウイルス感染症の血清学的所見が示された；この血清学

的検査結果は、ウマの症例が報告された地域とは地理的には一致していない。ヘンドラウイルスに対する抗体が陽性のコウモリは、南はメルボルン州から北はクイーンズランド州までの広い地域において認められた。血清学的な陽性率は、年齢と共に増加する。

ウマのヘンドラウイルス感染症は、ウマの臨床医にとって非常に重大な問題となる疾病である。ヘンドラウイルス感染症例は、様々な臨床症状を呈する。そして、それはヒトの安全性に対する配慮を必要とする。1994年のヘンドラウイルス感染症の最初のアウトブレイクは、臨床症状は発現されはじめた36時間以内に大多数の暴露されたウマにおこった重篤な呼吸困難と突然死に関係しているものだった。ヘンドラウイルスは、血管内皮（特に動脈の内皮）に親和性を持つ。そして、その性質は、解剖結果（例えば泡で満たされた気道、拡張した肺リンパ管、高度の肺浮腫とうっ血）の多くを説明するものである。

しかし、2008年に起きたヘンドラウイルス感染症の2回目のアウトブレイクは、ブリズベン郊外の幾つかの地域で発生した。そして、その症例には、家畜クリニックに所属している5頭のウマが含まれていた。これらの症例が示していた症状は、主に神経症状で、沈うつ、食欲不振と運動失調で、急速に悪化し安楽殺された。これらの臨床症状は、以前のヘンドラウイルス感染症の症例とは一致しなかった。これらのアウトブレイクは両方とも、ヒトの感染ならびに死亡事例と関係していた。

現在、ヒト用またはウマ用の商業用ワクチンは存在しない。近年、可溶性ヘンドラウイルスGタンパク質を使用した予防接種が、ウマにおいてヘンドラウイルス感染に対する予防効果を示したことをジーロン（ビクトリア州）のオー

オーストラリア家畜衛生研究所が証明した。このワクチンが、2012年より、広く利用できるようになることが望まれる。

逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) は、急速診断結果を出すことを容易にした。そして感染性のサンプルに対する研究所所員の潜在的な暴露を最小限にとどめた。ヘンドラウイルス抗体を測定するための血清学的解析に、血清学的スクリーニングテストに基づいた酵素結合免疫吸着法 (ELISA) を使うことは可能だが、特異性は高くない。そして、どんな陽性血清サンプルまたは陽性を疑う血清サンプルも、高度セキュリティ (ウイルス中和試験による検査をおこなう BSL-4 レベル) の研究所に送られる。

現在は、オーストラリアの公衆衛生当局は、ヘンドラウイルス感染症症例の前例のない拡大に対処している。2011年には、ウマにおけるヘンドラウイルス感染症の15の症例が、12の施設で発生した。これらの事例は、以前報告されたよりも遙か南と西の遠隔地でおこった。また、イヌで最初のヘンドラウイルス感染症が報告された。それはウマ以外の国内に生息する家畜におけるヘンドラウイルス感染症の最初の報告であった。イヌは血清反応が陽性であったが、現在までに臨床症状を少しも示していない。そして、ウイルスも検出されなかった。発生率の劇的な増加の原因は、わかっていない。

東部オーストラリアのコウモリ集団において実施されているウイルス学的モニタリングは、コウモリが排泄しているウイルスの量が増加していることを示している。このアウトブレイクは、このウマとヒトにおけるこの重篤な疾病についての研究が多いに進展することを刺激した。

問い合わせ先：

Dr. J. Gilkerson, 61 3 8344 9969, jrgilk@unimelb.edu.au,

Director, Equine Infectious Disease Laboratory,

The University of Melbourne, Victoria, Australia.

国内情報

ウマのボレリア症（ライム病）

ライム病は、北部アメリカ合衆国において節足動物によって伝搬される一般的なヒトの疾病であるが、最近ではベクターであるマダニが以前報告されたことのない地域で確認されている。北東部アメリカ合衆国、中部大西洋の、そして、五大湖地域には、過去最大数のヒトのライム病症例報告がある。これらの地域のウマは、ライム病の病原体 (*Borrelia burgdorferi*) への暴露の危険性が高い。

屋外にいるすべてのウマは、拡大しつつあるダニへの暴露とマダニの活発な採餌活動の危険性にさらされている。被毛の中の小さなダニを見つけることは難しい。ダニは、ウマの場合でもそうかもしれないが、ヒトが感染する12から24時間前に付着するに違いないと考えられる。

ウマのボレリア症に関連する臨床症状は可変的で、脚の不具合、筋肉痛、皮膚過敏症、挙動の変化、体重減少、ぶどう膜炎および神経徴候である。

*B. burgdorferi*の診断法は、培養、直接的な顕微鏡検査、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)があるが、しかし、最も多く使用される診断法は、免疫蛍光抗体法 (IFA)、

ウエスタンブロット法 (WB)、酵素免疫測定法 (ELISA) のような血清学的な検査法である。新しいマルチプレックスビーズベースのライム病検査法は、ビーズベースアッセイにおけるELISAとWBの検査法を組み合わせであり、一回の操作で検査が済み、かつ定量的である。

流行地域のウマの60%〜70%以上が血清反応陽性であるかもしれないと考えられることから、抗体検出に基づいた診断法は診断を難しくしている。しばしば、オーナーは、ウマの購入前の検査や、自分のウマの不成績の原因の判断の補助にライム病の診断を要請する。ウマのボレリア症の血清反応陽性のウマは、非常に低いパーセンテージではあるが、ライム病に関連する病態の進行、臨床症状を示す可能性がある。

ウマのボレリア症で認証されている治療法は、テトラサイクリン系の薬剤の使用である。治療に対する生体側の反応は、獣医師とオーナーによって確認されなくてはならないが、しかし、この反応はテトラサイクリン系の薬剤の抗炎症作用であるかもしれないので、慎重に解釈されなければならない。B.

*burgdorferi*に対する抗体が、ある一定濃度で長い間ヒトの体内に残存することが知られており、また、ウマも明らかに長生きであるので、血清学的検査で治療効果を判定することも難しい。抗体価の減少を調べるための再検査は、最初の治療の4〜6ヶ月後におこなうことが推奨される。ダニの密度の高い地域に住んでいるならば、治療後にウマがダニに暴露されて再感染したことも考えられるので、この再検査をおこなうことは、治療に対する反応を確定する際には疑問が残るかもしれない。しかし、獣医学領域で使用するために新しく開発さ

れた蛍光マルチプレックスビーズベースを使った検査法は、治療への反応を確定する際に補助として使用できるかもしれない。

ウマのオーナーは、殺虫剤の散布、ブラッシングや、密度の高い馬衣を使うことで、ダニへの暴露を防がなければならない。そして、それは、ダニに感染した哺乳類のための新たな生息地を提供することになるかもしれない。グルーミングに対する注意も、ダニの感染を防ぐ手段になるかもしれない。

更なる研究が、ウマのボレリア症の効果的診断、治療、免疫と防止に関して必要である。

問い合わせ先：

Dr. Linda Mittel, (607) 253-3633, ldm65@cornell.edu,

Animal Health Diagnostic Center,

Cornell University, Ithaca, New York.

馬インフルエンザの更新情報

およそ50,000頭のウマに影響した、2007年にオーストラリアで流行した馬インフルエンザの最後のヘッドラインである。ウマのインフルエンザはオーストラリアから根絶されたものの、未だアメリカ合衆国を含む、世界中の多くの国で流行がみられる。抗原の連続変異（それは新しいウイルス株を生み、徐々にワクチンの有効性を弱める）がおこるために、新しいウイルス株と戦うための定期的なワクチンの更新が必要とされる。

ワクチン・メーカーは、どのワクチン株を廃止し、その代わりにどの株を入れなくてはならないかを知るために、科学的なアドバイスを必要としている。1995

年には、ウマのインフルエンザの研究者の特別ワーキンググループがただこの目的のためだけに設立された。このグループは、エキスパート・サーベイランス・パネルと呼ばれて、イングランド、アイルランド、ドイツおよびアメリカ合衆国のウマインフルエンザのためのOIE（国際獣疫事務局）に指名された専門家、ならびに他のウマインフルエンザに関わっている研究所と世界保健機構からの研究者が含まれていた。

毎年、エキスパート・サーベイランス・パネルは、ウマのインフルエンザの流行の情報を世界中から集めて、解析を行っている。そして、ワクチンを接種したウマにおける感染症例を探している。そして、前年のアウトブレイクより分離されたインフルエンザウイルス株とワクチンに使われていたウイルス株を比較したデータをレビューする。重要な成績は、暴露されたウマの中で循環したインフルエンザウイルス株の種類で、ワクチン接種によって誘導された抗体がどの程度反応するのかどうかである。これらの分析をより簡単にする「抗原地図作成」と呼ばれる新しい技術が、ケンブリッジ大学で研究者によって開発されている。幸いなことに、ほとんどの年で、エキスパート・サーベイランス・パネルは、ウマのインフルエンザ・ワクチンがまだ有効に働いていると報告している。しかしながら、常時サーベイランスは重要である。

研究者は、現在、ウマのインフルエンザの「系統樹」において、3本の枝が残存していることを認識しており、そのうちの一つは、現在アメリカ合衆国で循環している：フロリダクレード1は代表的なOhio/03株のような株によって代表される。フロリダクレード2は、ヨーロッパからの大多数の最近の分離株から構成され、代表的なものはRichmond/07株である。Kentucky/97株のような

いくつかの古いアメリカ株はRichmond/07株に抗原的に似ていた。「ユーラシア血統」と呼ばれるブランチは、主に1990年から2005年まで流行していた。

国際間のウマの移動が激しくなった昨今、ウマインフルエンザワクチンには、クレード1、クレード2、両方の株を含むことが推奨されている。エキスパート・サーベイランス・パネルはユーラシア・ブランチを推奨することをやめた。オリジナルのウマインフルエンザウイルス・ブランチのうち、Prague/56によって代表されるH7N7サブタイプは明らかに滅びた。

ウマのインフルエンザの発生がきちんと診断されることと、ウイルスサンプルを収集することは、ワクチンを更新するプロセスにとってきわめて重要であり、感染したウマから鼻のスワブを採取して、それを獣医師のいる病性鑑定施設に提出することで達成される。これらのスワブから、ウイルス株を分離し、それらの抗原連続変異を比較することができれば、次のワクチン株を選定するためにそのデータを使用することができる。ウイルス分離株なしでは、ワクチンの更新プロセスのすべてが、情報の欠落によって崩壊してしまう。そして、ワクチン接種済みのウマでさえ馬インフルエンザの高い危険に暴露されてしまう。

鼻スワブの収集、提出に関する情報は、www.ca.uky.edu/gluck/ServFlu.aspで提供される。

2011年のエキスパート・サーベイランス・パネルのレポートは、OIE Bulletinのオンラインのissue #2でみることができる：

www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Publications_%26_Documentation/docs/pdf/Bull_2011-2-ENG.pdf

問い合わせ先：

Dr. Thomas Chambers, (859) 218-1126, tmcham1@uky.edu,

Maxwell H. Gluck Equine Research Center,

University of Kentucky, Lexington, Kentucky.

再生医療の潜在的影響

ウマの整形外科的怪我の治療における再生医療治療学としての幹細胞の使用は、最近あらたに注目を浴びている。成功した「治療」の物語は、動物と人間で幹細胞治療の有効性に関して、世間に高水準の期待をもたらした。この期待は、獣医師による種々の再生医薬関連品の使用の要求を拡大した。

再生医学の経験のある大部分の獣医学的研究者と臨床獣医師が、幹細胞治療がウマの整形外科的怪我の治療において有効性であることを示す十分な証拠があることに同意する一方で、ほとんどはまた、更なる基礎研究と管理下の臨床試験が必要なことも認めている。最近の北アメリカVeterinary Regenerative Medicine協会会議で、研究者と臨床医は、*in vitro*（実験室内で）における幹細胞の十分な活性と能力についての証拠を提示した。そして、いろいろな成長因子や足場材料材と結合する幹細胞の潜在的な能力に関するプレゼンテーションは、まったく印象的だった。これらの議論は、研究者と出席者の心の中に、疑いよのない生物学的医療の可能性を認めさせた。

研究者が、実験室で組織修復および／または再生の驚くべき妙技を確立したにもかかわらず、それは比較的少ない疾患のみに限られていた。しかし、幹細胞が与えられた体内において、それらの動きや影響を、制御することが可能であった。適切な投与量と経路は、まだ完全に解決されていない問題である。「本当の幹細胞」がどのように動物で確認されて、数えられるか、細胞の供給源がその特異性を考慮した場合に適切であるか、そして、凍結保存と凍結からの回復の技術は最適であるかについても、まだ議論の余地がある。

臨床応用における実用性を考えた上で、まだ答えの出ていない疑問点は、投与する細胞が、同種異系（非自己、異物）なのか、自己由来なのかという問題である。現在では、自己由来細胞が臨床的に最も頻繁に使われているが、特に細胞を増殖させる場合には、注射の準備ができるまでに2、3日から2、3週間が必要となる。この遅延時間は、急性の怪我の患者の治療をしばしば難しくするか、阻害する。

投与した幹細胞が、体の拒絶反応の目標とされないことが証明されたことは、すぐに使えるように、移植用提供細胞を予め用意しておくことが可能なように思える。実際、この種の治療は、多数の実験的なケースですでにうまく使用されている。しかしながら、どんな同種異系製品でも市場に出る前に、重要な科学的な問題点を克服する必要がある。これらの製品は食品医薬品局により薬と判断されるので、安全性と有効性に関する両方の治験は最初に完了されなければならない。そのような治験は、高価で、時間がかかる；したがって、そのような製品を商業的に入手できるまでは、遠い道のりである。

このような問題点には関係なく、ウマの産業では、無数の「幹細胞」と再生医療製品・サービスが市場に持ち込まれ、かなり広告され始めている。これらの製品とサービスの一部は、その有効性を強く主張しているにもかかわらず、実は疑わしい製品もある。賢い治療的な選択がなされるように、獣医師の開業医は幹細胞生物学と臨床応用の基本について勉強しなければならない。

問い合わせ先：

Dr. Gregory Ferraro, (530) 752-6433, gferraro@ucdavis.edu,

Director, Center for Equine Health, UC Davis,

School of Veterinary Medicine, Davis, California.

Equine Disease Quarterly ニュースレター

Department of Veterinary Science

Maxwell H. Gluck Equine Research Center

University of Kentucky

Lexington, Kentucky 40546-0099

図1.オーストラリア

