

—最新の家畜疾病情報(X)—

萎縮性鼻炎

上野勇一[†] (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
細菌・寄生虫研究領域 研究員)

1 はじめに

萎縮性鼻炎は豚の細菌感染症である。家畜伝染病予防法が定める届出伝染病の一つであるとともに、平成16年のと畜場法の改正に伴い、と殺・解体禁止及び全部廃棄の対象疾病に加えられている。鼻甲介の骨形成不全に伴う鼻曲がりと呼ばれる病変が特徴的であり、2種類の細菌、すなわち *Bordetella bronchiseptica* と *Pasteurella multocida* が産生する毒素の骨芽細胞系の細胞への作用が病変形成に重要であることが明らかになってきている。近年発生報告数は減少しているが、健康豚であっても原因菌の保菌個体が認められるなど、依然として防除対策が必要な疾病である。本稿では萎縮性鼻炎の症状、発生状況や疫学、原因菌の性状及び近年明らかになってきた毒素の作用機序について解説する。

2 症 状

国内では豚の三大呼吸器病の一つとして知られており、感染初期には鼻汁の漏出等の一般的な呼吸器症状のほか、くしゃみが頻発すると鼻出血を起こす。鼻粘膜の炎症が涙管に及ぶと涙が起り、眼下三日月状部にはホコリや泥などの付着によりアイパッチと呼ばれる黒色の斑点が生じる。重症例では鼻骨、上顎骨、前頭骨等の発達の阻害により、特徴的な鼻曲がりと呼ばれる鼻梁の湾曲を呈する。感染日齢が低いほど、より強い症状と病変を示す。

3 発生状況及び疫学

萎縮性鼻炎は日本を含め世界各地で発生が認められる。国内では、衛生管理対策の徹底やワクチンによる疾病予防などによって近年では発生数は減少している(図1)。しかし、国内のいくつかの農場及びと畜場で実施された保菌検査では多いところで半数以上の個体が菌分離及び抗体陽性であり[1-3]、防除対策は今後も重要である。特に、原因菌は保菌豚の導入により豚群に侵入・

蔓延することが多いため、導入先の検討により菌の侵入を防ぐことがきわめて大切である。萎縮性鼻炎の発症豚は死亡率こそ高くはないが、罹病率は高く、いったん侵入を許すと飼料効率の低下による経済的被害が大きい。

4 *B. bronchiseptica* と毒素

B. bronchiseptica は偏性好気性でグラム陰性の微小球桿菌であり、他の *Bordetella* 属菌である百日咳菌やパラ百日咳菌とは異なり周毛性の鞭毛を有する。本菌は普通寒天培地または血液寒天培地にて発育するが、性状検査には血液加ボルデ・ジャング培地で培養した菌を用いるとよい。糖分解能を欠いており、カタラーゼ、ウレアーゼ及びオキシダーゼの産生はいずれも陽性である。病巣から分離された新鮮な菌(I相菌)は莢膜、線毛及び β 溶血性を有し、強い病原性を有するが、継代培養によりそれらを消失した菌(III相菌)は病原性を欠く。本菌の鼻腔からの分離率は成豚に近づくにつれ低下するため、群診断としては若齢豚を検査に供するのがよい。診断法としては菌分離のほか、I相菌の莢膜抗原を用いた凝集反応による血清診断も用いられる。

B. bronchiseptica は DNT (Dermonecrotic toxin) と呼ばれる易熱性の皮膚壊死毒素を産生する。この毒素は骨芽細胞系列の細胞の分化阻害を引き起こし、結果として骨形成不全や骨萎縮を誘発することが証明されている[4]。さらに、この分化阻害については細胞レベルでのDNTの作用が近年明らかとなってきている。すなわち、DNTは標的細胞内の低分子量Gタンパク質の一種であるRhoに作用することにより、Rhoの活性化状態を維持する機能を有する(図2)。これにより、下流のRho結合キナーゼ(ROCK)を介したシグナル伝達経路(Rho/ROCKシグナル伝達経路)が活性化して骨芽細胞分化が阻害され(図2)、結果として骨形成不全や骨萎縮が誘発される[4, 5]。

[†] 連絡責任者：上野勇一 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所 細菌・寄生虫研究領域)

〒305-0856 つくば市観音台3-1-5 ☎029-838-7739 FAX 029-838-7740 E-mail: yuueno@affrc.go.jp

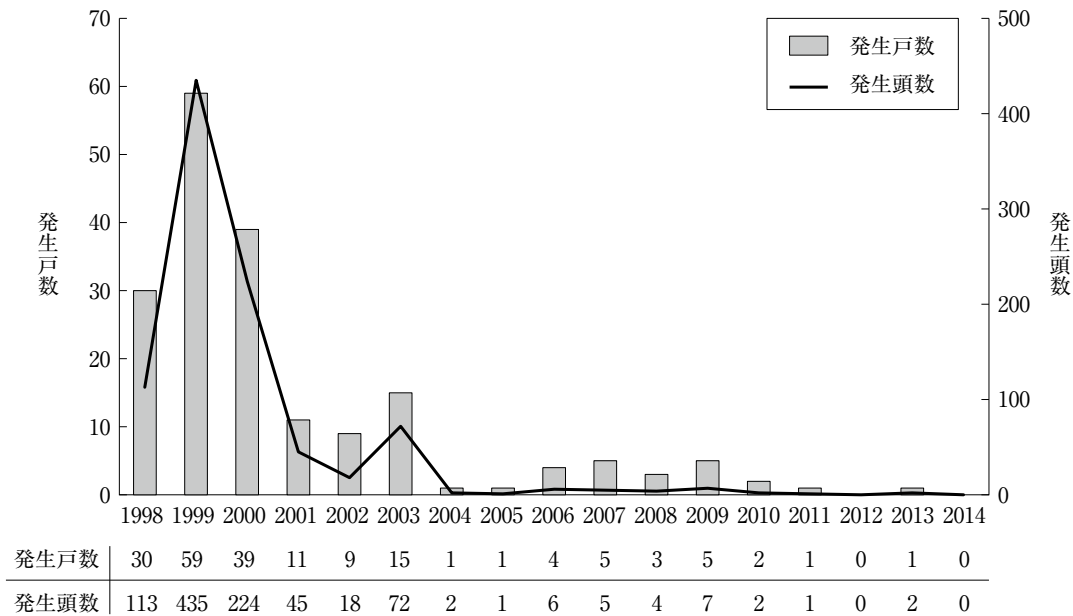


図1 萎縮性鼻炎の国内発生数（農林水産省監視伝染病発生年報より作成）

5 *P. multocida* と毒素

P. multocida は通性嫌気性のグラム陰性小球桿菌で、多形性を示す。カタラーゼ及びオキシダーゼの産生は陽性、ウレアーゼは陰性である。同定にはインドールの産生も確認する。新鮮分離菌の大部分は莢膜を産生し、粘稠性のある独特のコロニー性状を示す。莢膜は抗原性により5種類（A, B, D, E及びF型）に分類されており、豚からはD型菌の分離が多数を占め、A型菌も分離される。菌種の同定には生化学性状検査のほか、莢膜型も同時に検査できるマルチプレックスPCR [6] が用いられる。莢膜型の決定には菌が産生した莢膜を用いた間接赤血球凝集反応も用いられる。

莢膜型D型株の大多数と、A型株の少数が *P. multocida* toxin (PMT) と呼ばれる毒素を産生する [3]。PMTはDNTと類似の生物活性を有するが血清学的には交差しない。かつては *P. multocida* 及び PMT の萎縮性鼻炎への関与は疑問視されていたが、*B. bronchiseptica* との混合感染により骨形成不全が重篤になること、及び PMT の骨形成阻害作用が明らかになり、現在では毒素産生性の *P. multocida* は萎縮性鼻炎の原因菌として広く知られるようになってきている。さらに、*P. multocida* の重感染による萎縮性鼻炎は進行性萎縮性鼻炎と呼ばれて *B. bronchiseptica* の単独感染とは区別されるようになってきている。PMT についても DNT と同様に細胞レベルでの作用機序が近年明らかになってきており、標的細胞膜上の G タンパク質共役受容体 (GPCR) に結合する G タンパク質以下のシグナル伝達経路を活性化することが証明されている (図2)。G タンパク質は、GPCR の細胞質側に α 、 β 及び γ のサブユニットから

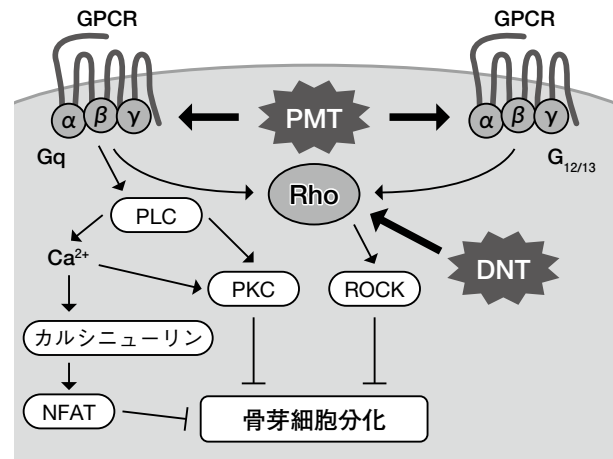


図2 骨形成に関わるシグナル伝達経路とDNT及びPMTの作用 ([4]より改変して引用)

成る三量体を形成し、各サブユニットの機能によりいくつかのクラスに分類されるが、PMTが作用するのはこのうちGq及びG_{12/13}によるシグナル伝達経路である [4, 7] (図2)。PMTは両Gタンパク質の下流に共通に存在するRho/ROCK系シグナル伝達経路を介して、骨芽細胞分化を阻害する。さらに、PMTはGqを活性化することにより、下流のホスホリパーゼC (PLC) を活性化し、プロテインキナーゼC (PKC) を介した経路及びカルシニューリンとT細胞核因子 (NFAT) を介したシグナル伝達経路により骨芽細胞分化を阻害する (図2)。

6 おわりに

飼養衛生管理対策の徹底やワクチン及び抗菌剤の使用などの対策により、鼻曲がりと呼ばれる症状を示す個体は近年ではほとんど認められなくなっている。しかし、

顕著な病変を示さない個体であっても保有する病原体をできるかぎり把握し、原因菌の拡散を防ぐ対策は必要である。鼻曲がりの発生機序については、原因菌が産生する毒素による骨芽細胞分化の阻害作用が明らかになり、大部分が説明できるようになっている。しかし、萎縮性鼻炎による病変は鼻曲がりだけではない。また、毒素以外の病原因子や宿主側の免疫状態が病変形成に及ぼす影響など、まだまだ解明すべき点は多く残されている。

参 考 文 献

- [1] 小林秀樹：と畜場出荷豚における肺炎病変部由来病原細菌の現状, *All About Swine*, 27, 13-17 (2005)
- [2] 京都市保健福祉局保健衛生推進室 衛生環境研究所 病理部門：京都市と畜場搬入豚における萎縮性鼻炎原因菌の分離状況, 京都市衛生公害研究所年報第74号 (2007), (オンライン), <http://www.city.kyoto.lg.jp/hokenfukushi/cmsfiles/contents/0000118/118366/07-6tochikujyou.pdf>, (参照 2015-9-4)
- [3] 河合 透, 牛島稔大：わが国の AR における毒素原性 *Pasteurella* の重要性とトキシド開発, *Pros Jpn Pig Soc.* 55, 4-7 (2009)
- [4] Horiguchi Y : Swine Atrophic Rhinitis Caused by *Pasteurella multocida* Toxin and *Bordetella* Dermonecrotic Toxin, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 361, 113-129 (2012)
- [5] Matsuda M, Betancourt L, Matsuzawa T, Kashimoto T, Takao T, Shimonishi Y, Horiguchi Y : Activation of Rho through a cross-link with polyamines catalyzed by *Bordetella* dermonecrotizing toxin, *EMBO J*, 19, 521-530 (2000)
- [6] Townsend KM, Boyce JD, Chung JY, Frost AJ, Adler B : Genetic organization of *Pasteurella multocida cap* Loci and development of a multiplex capsular PCR typing system, *J Clin Microbiol*, 39, 924-929 (2001)
- [7] Siegert P, Schmidt G, Papatheodorou P, Wieland T, Aktories K, Orth JH : *Pasteurella Multocida* Toxin Prevents Osteoblast Differentiation by Transactivation of the MAP-Kinase Cascade via the $G_{\alpha_{q/11}}$ -p63Rho-GEF-RhoA Axis, *PLoS Pathog*, 9 e1003385 (2013), (online), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656108/>), (accessed 2015. 9. 4)