

■生物学的製剤による疾病別にみた予防

牛ロタウイルス感染症卵黄抗体 「エービーゲン BRV[®]」

黒木雅彦 横山英明 児玉義勝
(株)ゲン・コーポレーション

はじめに

ロタウイルス感染による下痢発症防御は、多種の動物にとって重要な課題である。A群牛ロタウイルス (BRV) は新生子牛下痢症の重要な病原ウイルスで、日本および諸外国では血清型 G6 および G10 が主に流行している¹⁾。BRV の増殖部位は小腸であり、その腸管内での能動免疫誘導には、経口弱毒生ワクチンが有効とされている。しかし、新生子牛においては初乳中に高率に含有されている BRV 中和抗体により BRV 生ワクチンは不活化されやすい問題がある。一方、妊娠牛に BRV 抗原を接種して得られた免疫初乳を子牛に連続投与する方法も試みられているが、初乳中の中和抗体価は分娩後数日以内に急激に低下してしまうので、免疫動物としては実用上問題がある。そこで、産卵鶏の血清抗体が卵黄に効率良く長期間移行することに注目し、免疫動物を産卵鶏に選定した。そして受動免疫効果および臨床試験での効果を検討し、医薬品の製造承認を得た。この卵黄抗体の獣医学領域への応用は、新素材の利用範囲の拡大としてきわめて意義深いと考えられる。

鶏卵黄特異抗体の調製

BRV の島根株 (G6, P[1]) および KK-3 株 (G10, P[11]) のそれぞれの不活化抗原を 2 群の白色レグホン鶏 (ハイライン W-36, ゲン・コーポレーション) に免疫し、それぞれの抗体含有卵を回収した。そして抗島根または抗 KK-3 抗体含有卵黄より免疫グロブリン分画を精製し、抗島根卵黄抗体および抗 KK-3 卵黄抗体を得た。

感染防御試験

新生子牛を使用した島根株および KK-3 株のそれぞれの感染モデルを確立し、抗島根卵黄抗体および抗 KK-3 卵黄抗体の受動免疫効果を検討した。卵黄抗体は攻撃後 1 日 3 回、10 日間連続経口投与した。その結果、島根株および KK-3 株の両攻撃群ともに、下痢の有意な軽減効果が認められた (表-1)。中和抗体価 6,400 倍以上の試験群の累積糞便スコアは対照群と比較して有意に軽減され ($P < 0.05$)、BRV 排泄日数においても、島根株および KK-3 株の攻撃では、中和抗体価 3,200 倍以上 ($P < 0.05$) および 12,800 倍 ($P < 0.01$) で有意に抑制された。一方、増体重に関しては、両攻撃群ともに中和抗体価 6,400 倍以上の抗体投与群で有意な体重減少の抑制が認められた ($P < 0.01$)²⁾。

以上の試験成績から、対象動物において卵黄抗体の牛ロタウイルス感染症による下痢症の軽減効果が認められた。

臨床試験

本製剤は、島根株 (G6) および KK-3 (G10) に対する 2 価特異抗体製剤とした。用法および用量は、哺乳期の子牛 1 頭当たり 2 g を少量のぬるま湯に溶解し、1 日 3 回、計 6 g を 10 日以上連続

表-1 子牛における卵黄抗体の防御試験

攻撃株	抗体の特異性 (頭数)	抗体価 /ドーズ	下痢の 発症率	累積糞便 スコア	ウイルス 排泄日数	増体重	
						kg	%
島根	対照 (4)	100	100	12.8±4.8	7.8±1.3	-3.3±1.6	-7.6±3.6
	抗島根 (4)	3,200	100	12.0±3.6	5.0±1.2 ^a	-0.4±1.2 ^a	-1.3±3.3 ^a
		6,400	0	0.0±0.0 ^a	2.3±0.5 ^b	+1.3±0.4 ^b	+3.5±0.7 ^b
KK-3	対照 (4)	100	100	14.5±3.7	7.3±1.0	-4.2±0.7	-11.1±2.1
	抗KK-3 (4)	6,400	75	6.3±4.9 ^a	6.3±1.3	+0.7±0.8 ^b	+1.9±2.1 ^b
		12,800	50	2.3±4.5 ^b	4.3±1.3 ^b	+1.1±0.8 ^b	+3.3±3.1 ^b

a: 対照群に対して $P < 0.05$ で有意差を認める。
b: 対照群に対して $P < 0.01$ で有意差を認める。

表-2 卵黄抗体の臨床試験

実施農場	動物種 (頭数)	安全性	試験成績		
			症状の軽減	有効性 BRVの 排泄の抑制	増体重の 向上
北海道 A農場	黒毛和種 (60)	確認する	確認できず	確認する ($P < 0.01$)	確認する ($P < 0.05$)
宮城県 B農場	黒毛和種 (60)	確認する	確認する ($P < 0.05$)	検査せず	確認する ($P < 0.05$)
兵庫県 C農場	黒毛和種 (60)	確認する	確認する ($P < 0.05$)	検査せず	確認できず

経口投与することとし、製剤の有効性および安全性を検討した。その結果(表-2)から、重篤な子牛下痢症が発生した北海道のA農場では、試験群で有意な増体効果が認められ($P < 0.05$)、BRVの排泄子牛頭数も有意に減少した($P < 0.01$)^{3,4)}。宮城県のB農場では虚弱牛において増体重、増体率、累積下痢糞便スコアおよび下痢陽性日数でいずれも有意な改善効果が認められた($P < 0.05$)。兵庫県の子牛下痢症の多発したC農場では、試験群において、累積下痢糞便スコアが有意に減少した($P < 0.05$)。3農場ともに当該製剤の投与により起因する事故などは認められず、野外において、その安全性が確認された。以上の結果から3農場ともに卵黄抗体の有効性と安全性が確認できた。

まとめ

本試験によって得られた知見は、卵黄抗体による受動免疫療法への新しいアプローチを提供する

ものである。今後、動物や人間の種々の病原体抗原に対する抗体を作製することによって、卵黄抗体の広範な利用が期待される。そして卵黄抗体の実用化によって畜産物の安全性確保に大きく寄与すると考えられる。

【参考文献】

- 1) Snodgrass DR, Fitzgerald T, Campbell I, Scott FMM, Browning GF, Miller DL, Herring AJ and Greenberg HB. Rotavirus serotypes 6 and 10 predominate in cattle. J.Clin. Microbiol. 28: 504~507 (1990)
- 2) Kuroki M, Ohta M, Ikemori Y, Peralta RC, Yokoyama H and Kodama Y. Passive protection against bovine rotavirus in calves by specific immunoglobulins from chicken egg yolk. Arch.Virol. 138: 143~148 (1994)
- 3) Kuroki M, Ohta M, Ikemori Y, Icatlo Jr.F.C., Kobayashi C, Yokoyama H and Kodama Y. Field evaluation of chicken egg yolk immunoglobulins specific for bovine rotavirus in neonatal calves. Arch.Virol. 142: 843~851 (1997)
- 4) Kuroki M. Oral passive immunization using chicken egg yolk immunoglobulins against bovine rotavirus and coronavirus infections. In: Recent Research Developments in Virology, pp 95~106, Transworld Research Network, Trivandrum, India (1999)