



東京大学農学部公開セミナー 第45回

動物の病気から見えるもの

講演要旨集

~~~~~ プログラム ~~~~~

【 開会の挨拶 】

13:35~14:25

#### 昆虫の病原体：制御と利用

生産・環境生物学専攻

准教授

勝間 進

【 休憩（10分） 】

14:35~15:25

#### 魚介類の防疫の今

水圏生物科学専攻

教授

良永 知義

【 休憩（10分） 】

15:35~16:25

#### 病気の進化を考える

獣医学専攻

教授

中山 裕之

【 閉会の挨拶 】

|   |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| 日 | 時 | 2013年11月23日（土）13:30~16:30 |
| 場 | 所 | 東京大学弥生講堂・一条ホール            |
| 主 | 催 | 東京大学大学院農学生命科学研究科・農学部      |
| 共 | 催 | （公財）農学会                   |

# 目 次

## 昆虫の病原体：制御と利用 ..... 1

生産・環境生物学専攻                      准教授                      勝 間 進

私たち人間に病気が存在するように、昆虫にも病気が存在する。感染性の病気の原因となる病原体は、ウイルス、細菌、糸状菌など多様であり、日々、宿主である昆虫とせめぎ合いを繰り返している。本セミナーでは、私たちの身近に存在する昆虫の病原体を紹介し、カイコをはじめとする家畜昆虫を病原体から守ってきた歴史や、病原体を利用して害虫を制御したり、医薬品やバイオマテリアルを生産している現状を紹介する。

## 魚介類の防疫の今 ..... 8

水圏生物学専攻                      教 授                      良 永 知 義

これまでに多くの魚介類の病原体が侵入し、養殖業、漁獲漁業に被害を与えています。また、海外でも同様の現象が頻発しています。海外には、現在復興の途上にある東北地方の養殖業も含めて、我が国の水産業に大きな危機となりえる伝染病が存在しています。しかし、防疫を考える上で、魚介類の伝染病は陸上動物のそれとは異なる特徴を持ち、現在の日本の魚介類の防疫制度はこれらの危機に十分対応できる状態にはありません。この講演では、国際間で伝搬した魚介類の伝染病の例と、魚介類伝染病の特徴、さらには日本の魚介類の防疫制度を説明した上で、今後あるべき方向性について提案したいと思います。

## 動物の病気からみえるもの一病気の進化を考える..... 16

獣医学専攻                      教 授                      中 山 裕 之

がんは遺伝子 DNA の異常によっておこる病気、アルツハイマー病はタンパク質の老化によっておこる病気と考えられる。DNA やタンパク質の老化がおこる前に動物が死んでしまえば、がんや神経変性疾患はおこらない。ヒトのように長寿命を獲得した動物では、DNA やタンパク質の老化がおこり、がんやアルツハイマー病など老化関連疾患が発生するようになったのではなかろうか。タスマニアン・デビルの伝染するがん、老齢動物の脳病変、犬と猫のがん、忠犬ハチ公の死因などのトピックスを通じて考察する。

司会進行 ..... 22

獣医学専攻 准教授 内田 和幸

# 昆虫の病原体：制御と利用

生産・環境生物学専攻 准教授 勝 間 進

## 1. 昆虫の病気

「昆虫の病気」と聞いてもほとんどの人はピンとこないかもしれない。私自身、大学3年の講義で昆虫病理学の講義を受けるまで、昆虫に病気があるなどとは考えもしなかった。しかし、植物には「うどんこ病」などの病気があるし、大腸菌にさえ「ファージ」と呼ばれる病原性ウイルスがいることを知っていたので、どうしてそう思ってしまったのか今となっては非常に不思議である。

地球上の動物種の7割以上は昆虫であり、地球はしばしば昆虫の星と言われる。そう考えると、昆虫には他の動物よりもいろいろな病気があるとしても不思議ではない。実際、昆虫には私たちと同様に、様々な病原体が存在し、感染性の病気を引き起こす。この公開セミナーでは、昆虫に病気をもたらす様々な病原体を紹介し、それらと私たちが意外なほど密接につながっていることをお話ししたい。

## 2. 昆虫の病原体の紹介

昆虫の病原体は、ウイルス、細菌、糸状菌（カビ）など非常に多様であり、その中には私たちの身近に存在するものもある。一番なじみがあると思われるのは、冬虫夏草である。中華料理店や漢方薬局の店先で昆虫の幼虫や蛹からキノコが生えている得体の知れないしろものを見た経験があるだろう。これは、昆虫に冬虫夏草菌と呼ばれる糸状菌が感染し、昆虫体内で菌糸が増殖した後、キノコ（子実体）が皮膚を突き破り出てきたものである。中国では、古くから漢方薬や抗がん剤として珍重され、現在でも非常に高値で売買されている。最近では、そのエキスを配合したサプリメントや栄養ドリンクもよく目にする。

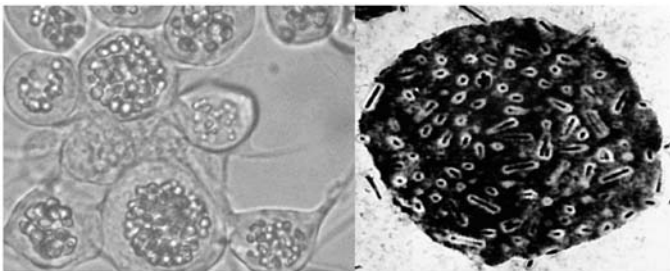


図1. 培養細胞の核内に形成された多角体(左)と多角体の電子顕微鏡写真(右)

一方、私が主な研究対象としているバキュロウイルスは、後述するように昆虫病理学の花形役者である。一番の特徴は、ウイルスであるにもかかわらず、光学顕微鏡で見えるほど大きいことである（図1左）。

これは、このウイルスが感染細胞内で数百のウイルス粒子を包み込む多角体と呼ばれる巨大なタンパク質の結晶性構造体を作り出すからである（図1右）。この構造体は非常に安定で、自然環境下では数十年間ウイルス粒子の感染力を保持することができる。実際、この多角体は温度や湿度変化からだけではなく、ウイルス粒子が容易に不活化される紫外線からも保護できる。また、この多角体はポリヘドリンと呼ばれる単一のタンパク質から構成されるが、その合成量は感染細胞の全タンパク質の50%以上を占める。そのため、このウイルスに感染したカイコの体液は、その半分がウイルスにより作り出された多角体で占められてしまう（図2）。この強力なタンパク質合成能力は、後述のように医薬品等の有用物質の生産に用いられている。

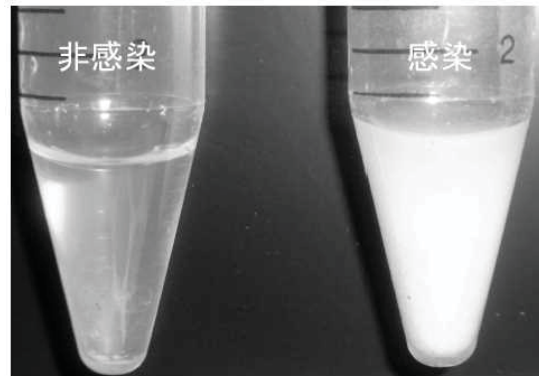


図2. バキュロウイルスに感染したカイコの体液。カイコの体液は通常、黄色みを帯びた透明な液体であるが(左)、ウイルス感染末期には体液が多角体で占められ、白濁する(右)。

また、バキュロウイルスは、宿主昆虫を巧みに制御することも知ら

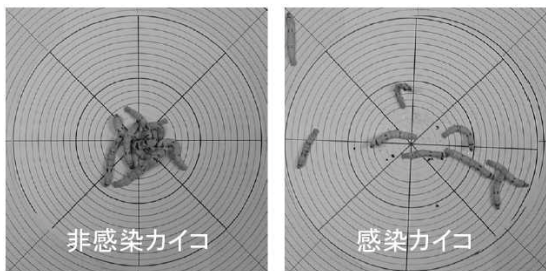


図3. バキュロウイルスに感染すると、感染末期には、異常行動が観察される。

れている。バキュロウイルスに感染した昆虫は、感染末期になると行動が活発になり、寄主植物の上方に移動する（図3）。これは、100年以上前から知られている「*Wipfelkrankheit*（梢頭病）」と呼ばれる現象であり、ウイルスが宿主を寄主植物の上方に移動させ、そこ

で致死させることにより、自身の伝播範囲を広げる利己的な行動制御であると考えられている。さらに、宿主の死後、速やかに死体が崩壊し、ウイルスが飛散することも知られている（図4）。最近の研究によって、これらの現象はすべて、ウイルスが作り出すタンパク質の作用によるものであることが判明している。

他にも興味深い昆虫病原体はいろいろ存在する。昆虫病原細菌の1種であるヴォルバキアは、感染昆虫の生殖システムを乗っ取り、オス殺しやメス化、細胞質不和合などを行い、自身の伝播を有利にすることが知られている。また、昆虫ウイルスの一種であるポリドナウイルスは、その遺伝情報



図4. バキュロウイルスは、宿主を溶解するタンパク質をもつ。そのタンパク質を作る遺伝子を破壊すると、死後の溶解が起こらなくなる。

が宿主である寄生蜂の染色体に組み込まれ、宿主の遺伝子と同じように子孫に伝わる面白いライフサイクルを持つ。寄生蜂が卵をチョウ目昆虫の幼虫に産みつける際に、ポリドナウイルスの粒子も注入される。通常、体内に異物が入ると血液細胞をはじめとする免疫系によって異物が排除されるが、ポリドナウイルスは幼虫の免疫系を抑制し、幼虫内で卵が攻撃されず成長できるようにする。つまり、寄生蜂にとってもポリドナウイルスを自分の染色体に保持することは、大きなメリットになっている。以上のように、昆虫の病原体は非常に多様であり、研究対象としても興味深いものが多い。

### 3. 昆虫を病原体から護る

昆虫の病原体に関する応用研究は、大きく2つに分けることができる。1つは、カイコやミツバチなど人間にとって有用な家畜昆虫を病原体から護る研究である。この例として、カイコの微粒子病の制圧が挙げられる。微粒子病の病原体は、カイコ微胞子虫 (*Nosema bombycis*) であり、感染し発症するとカイコの体が胡椒をふりかけたようになるため、この病名が付けられている。今では想像に難いが、フランスは19世紀半ばには世界の産繭量の10%にあたる繭を生産する世界の養蚕国であった。ちょうどその頃、ヨーロッパから中近東において、カイコに原因不明の病気が発生し、産繭量が約1/6までに落ち込んだ。フランス政府は、化学者・微生物学者であったルイ・パ

ストゥールに白羽の矢を立て、この病気の原因究明と防除法の研究に着手した。5年におよぶ研究の結果、微粒子病の原因が原生動物であり、経卵伝達することを発見した。そのため、病原体に感染した母蛾から孵化した幼虫は、生まれながらに病原体に感染しており、孵化後早期に死亡する。そこで、卵を産ませた後の雌蛾をつぶして顕微鏡で検鏡し、微胞子虫の有無を調査し、微胞子虫の存在が確認された雌蛾から生まれた卵は廃棄する母蛾検査を実施した。これによって、微

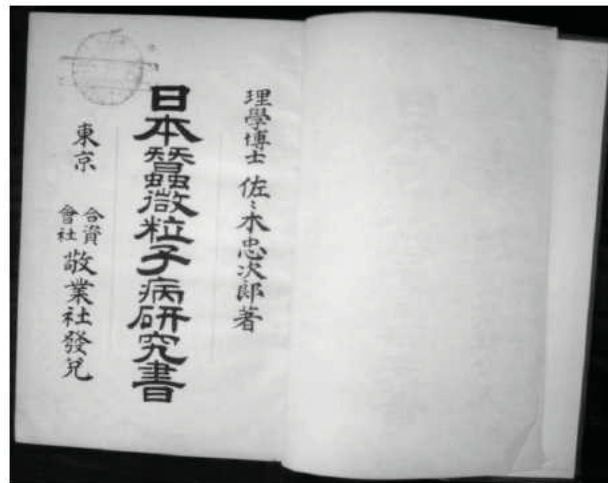


図5. 日本蚕微粒子病研究書(佐々木忠次郎著, 東京大学農学部図書館所蔵)

粒子病の流行をほぼ制圧することが可能になった。日本においては、現在の昆虫遺伝研究室の前身である帝國大學農科大學 動物學・昆蟲學・養蠶學第二講座の初代教授である佐々木忠次郎博士が、日本の養蚕現場でも流行していた微粒子病に対し、母蛾検査を制度化し、微粒子病の制圧に成功した(図5)。

#### 4. 昆虫の病原体を利用する

昆虫病理学の2つ目の方向性は、昆虫病原体を利用して私たちの生活を豊かにすることである。最もクラシカルな利用法は、昆虫病原体を微生物農薬として用いた害虫の防除である。細菌・ウイルス・糸状菌など、様々な病原体が製剤化されているが、最も有名なものは昆虫病原細菌である *Bacillus thuringiensis* (BT 菌)であろう。BT 菌は、もともとカイコが卒倒する病気の病原細菌として1901年に石渡博士が日本で発見したものであるが、この細菌は現在、卒倒病菌 (*Bacillus sotto*)としてBT 菌の一亜種に分類されている。BT 菌が作り出す結晶性毒素は、殺虫性が高いとともに種特異性が非常に高い。こういった性状を利用して、様々な害虫に対する微生物農薬として広く用いられている。また、BT 菌の結晶性毒素の遺伝子を植物体で発現させ、特定の害虫に対して耐性を示す「害虫抵抗性」作物が開発された。現在、世界中でBT 菌の毒素遺伝子を組み込んだ遺伝子組換えトウモロコシやワタが栽培されているが、毒素抵抗性害虫の出現や生態系への影響など、今後の課題も多く残されている。

一方、バキュロウイルスを利用した獣医薬や医薬品の生産もさかに行われている。前述した通り、バキュロウイルスに感染した宿主昆虫の細胞では、全タンパク質の半分以上がウイルス由来のたった一種類のタンパク質で占められてしまう。その性質を利用し、ウイルスタンパク質の代わりに作らせたタンパク質の遺伝子をウイルスに導入した「バキュロウイルスベクター」の開発が行われた。この画期的なアイデアは、1980年代半ばに米国テキサス A&M 大学のマックス・サマーズ博士と鳥取大学の前田進博士によって実現した。サマーズ博士は、昆虫の培養細胞（不死化した細胞）に遺伝子組換えウイルスを感染させ、有用タンパク質を製造したが、前田博士はカイコ幼虫の体液中にヒトインターフェロンを製造する技術を開発した（図6）。それまでの真核細胞を用いた異種タンパク質の生産は、酵母のような単細胞性の宿主を用いたものであり、多細胞性真核細胞で異種タンパク質を活性があるかたちで大量に発現できる



図6. カイコでインターフェロンを作る技術が開発されたことを報じた記事(1984年8月)

技術の開発は画期的であった。開発当初は、ネコやイヌ用の獣医薬（インターフェロン）の製造に使われていたが、安全性が認められた近年では、インフルエンザウイルスやパピロマーウイルスなどの私たち人間の病原体に対するワクチンの開発に広く用いられるようになった。

以上のように、昆虫の病原体は昔から私たちの生活に深く関わってきた存在であり、今後もそれらをうまく制御し利用することで、私たちの生活を豊かにすることができると考えられる。



## プロフィール

かつま すすむ  
勝間 進

### 所 属

生産・環境生物学専攻 昆虫遺伝研究室

### 略 歴

1995年 東京大学農業生物学科（農学士）  
1997年 東京大学農学生命科学研究科（農学修士）  
1997年 日本新薬株式会社 研究所 研究員  
2003年 東京大学大学院農学生命科学研究科 リサーチフェロー  
2003年 博士（農学，東京大学）  
2003年 京都大学化学研究所 特任助手  
2005年 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授  
2007年 東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授

### 主な研究活動

昆虫ウイルスに関する基礎的な研究  
昆虫ウイルスの産業利用に関する研究  
カイコをはじめとするチョウ目昆虫の性決定機構に関する研究  
小分子 RNA の生物学的役割の解明

### 主な著書

- (1) Katsuma S. et al., The baculovirus uses a captured host phosphatase to induce enhanced locomotory activity in host caterpillars. *PLoS Pathog.*, 2012, 8, e1002644
- (2) Katsuma S. et al., Baculovirus-encoded protein BV/ODV-E26 determines tissue tropism and virulence in lepidopteran insects. *J. Virol.*, 2012, 86, 2545-2555.
- (3) Kawaoka S. et al., 3' end formation of PIWI-interacting RNAs in vitro. *Mol. Cell*, 2011, 43, 1015-1022.
- (4) Nakanishi T. et al., Comparative studies of a lepidopteran baculovirus-specific protein FP25K: Development of a novel BmNPV-based vector with a modified *fp25K* gene. *J. Virol.*, 2010, 84, 5191-5200.
- (5) 最新昆虫病理学（分担執筆），講談社サイエンティフィック，印刷中

# M e m o

## 魚介類の防疫の今

水圏生物科学専攻 教授 良永知義

### 伝染病の侵入

これまで日本には魚介類の伝染病が多数侵入し、水産業や野生生物が大きな打撃を被ってきた(表 1)。また、海外でも疾病侵入が大きな被害を与えた例が多数知られている。そのいくつかを以下に紹介する。

表 1. 日本に侵入した主要な魚介類の伝染病

| 病名                                   | 侵入年     | 侵入元   | 事前の侵入予想 | 事前の侵入防除 | 宿主転換* | 天然への拡大 | 現在の対策   |
|--------------------------------------|---------|-------|---------|---------|-------|--------|---------|
| サケ科魚類 IPN                            | 1964 頃  | ?     | ○       | ×       | ×     | ○      | 防疫      |
| サケ科魚類 IHN                            | 1970    | 北米    | ○       | ×       | ×     | ○      | 防疫      |
| サケ科魚類の細菌性腎臓病 BKD                     | 1973    | 北米?   | ○       | ×       | ×     | ○      | 防疫      |
| ギンザケの冷水病                             | 1985 頃  | 北米    | ○       | ×       | ×     | ○      | 防疫      |
| ギンザケの赤血球封入体症候群                       | 1986    | 北米?   | ○       | ×       | ×     | ?      | 防疫      |
| マダイイリドウイルス病                          | 1990    | 香港?   | ×       | ×       | ×     | ○      | ワクチン    |
| ハダムシ症 (ネオベネデニア)                      | 1991    | 中国    | ○       | ×       | △     | ○      | 薬浴      |
| クルマエビの急性ウイルス血症                       | 1993    | 中国    | ×       | ×       | ×     | ○      | 防疫      |
| ヒラメのネオヘテロボツリウム症                      | 1993    | 北米    | ×       | ×       | ○     | ○      | なし      |
| アコヤガイの赤変病                            | 1994    | 中国    | ×       | ×       | ○     | ○      | 育種      |
| オイカワのメタセルカリア寄生症                      | 2000    | 極東アジア | ×       | ×       | ○     | ○      | なし      |
| コイヘルペスウイルス病                          | 2003    | ヨーロッパ | ○       | ○       | ×     | ○      | 防疫      |
| アユの <i>Edwardsiella ictaluri</i> 感染症 | 2007    | 北米?   | ×       | ×       | ○     | ○      | なし      |
| マボヤの被囊軟化症                            | 2007    | 韓国    | △       | △       | ×     | ○      | なし      |
| アワビ類のキセノハリオチス症                       | 2011 以前 | ?     | ?       | ×       | ?     | ○      | 野生貝にはなし |

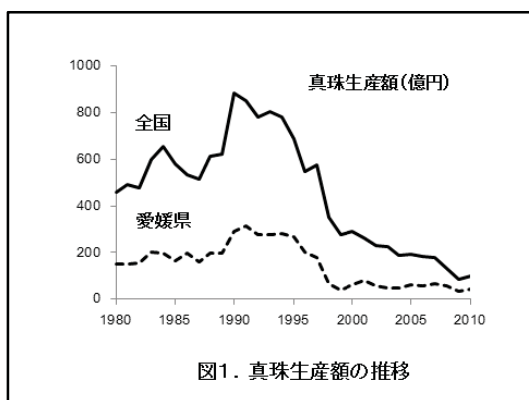
\*宿主転換：寄生生物が新しい生物を宿主とするようになること。魚介類では、寄生体が別の水域にもちこまれ、そこでもととの宿主とは異なる生物に寄生し、強い病原性を示すようになった例が数多く知られている。

## アコヤガイの赤変病

『「お父さん、自殺だけは絶対にせんといて」。宇和島市で真珠養殖を営む60代男性は、10年ほど前に高校生だった娘が泣きじゃくりながら口にした言葉が、今も耳から離れない。1996年、大規模に手掛けていた養殖が、アコヤ貝大量へい死で壊滅的な被害を受けた。(中略)当時、真珠養殖業者の間では、膨大な借金と将来への絶望からとみられる自殺が相次いでいた。娘が涙ながらに訴えたのは、同級生の父親が自ら命を絶った直後だった。』

(特集 真珠新世紀 えひめの海から) (愛媛新聞 2011年2月2日)

1996年、西日本各地のほとんどの真珠養殖場でアコヤガイの軟体部が赤くなって大量死した。上記の記事は、その時の様子を2011年に特集としてとりあげた新聞記事である。



御木本幸吉がほぼ100年前に球形の真珠生産技術を開発し、この技術をもとに真珠養殖産業が勃興し、輸出産業にもなっていた。真珠の国内生産額は1990年には900億円近くあった。1990年代に入ってバブル経済の収縮により減少したが、それでも1995年には690億円の生産があった。しかし、この病気の発生以降急速に生産は縮小し、現在では100億円程度と、日本の真珠産業は大きく衰退してしまった。

当初、この病気の原因として、「環境変化による餌不足説」、「魚類養殖用ホルマリン説」、「有毒プランクトン説」、「ウイルス説(ビルナウイルス、アコヤウイルス)」など、様々な説が唱えられた。現在では、何らかのろ過性病原体(ウイルスを含む非常に小さな病原体)による感染症が原因であるということが定説となっているが、いまだにその病原体自体は見つかっていない。

この病気の発生直後に行われた疫学調査やインタビューなどで、この病気は中国から輸入されたアコヤガイ種苗とともに持ち込まれたものであることが明らかになっている。中国ではこの病気の存在は知られておらず、日本で初めて顕在化した病気であった。当時、愛媛県ではアコヤガイの約7割を生産しており、これが西日本各地の真珠養殖場に運ばれて真珠生産に使われたため、愛媛県に侵入した病気はあっという間に各地に広がってしまった。

中国産のアコヤガイはこの病気に耐性があるため、現在では日本産のアコヤガイを中国産アコヤガイの交雑種を使うことにより真珠生産が行われている。そのため、現在ではこの病気による大量死は発生しなくなっているが、交雑種によって生産される真珠は品質が低いことが問題として残っている。また、現在でも日本産アコヤガイを養殖場に入れると大量死が発生する。この病気は日本国内に蔓延、定着してしまっている。

## ヒラメのネオヘテロボツリウム症

1995年頃から、日本海の天然ヒラメに貧血個体が高率に発生するようになった。こ

の貧血症は、日本海から太平洋側のヒラメにも拡大し、数年のうちに日本中のヒラメに広がった。その原因として、当初ウイルスの関与が疑われたが、現在では鰓から吸血する寄生虫ネオヘテロボツリウム・ヒラメ (*Neoheterobothrium hirame*) が原因であることが明らかになっている。この寄生虫は、もともと北米東岸に分布するヒラメの仲間サザン・フラウンダー(southern flounder)の寄生虫で、サザン・フラウンダーに寄生する率や数は非常に小さく、ほとんど病原性を示さない。しかし、何らかの経路で極東に運ばれ、ヒラメという新しい宿主に出会い、貧血を起こすほど大量に寄生するようになった。現在、日本近海のヒラメでは、場所や季節によっては、寄生率 100%、貧血率 50%に達する場合もある。また、この寄生虫の出現以降、日本のヒラメ漁獲量は徐々に減少する傾向にある。

### マボヤの被囊軟化症

2007年2月宮城県のあるマボヤ養殖場で被囊(セルロースでできた殻の部分)が柔らかくなって死亡する大量死が発生した。その後、発生海域が拡大し、東日本大震災前には宮城県のマボヤ養殖場のほぼ全域と岩手県の一部の養殖場で発生するようになっていた。この病気はもともと韓国のマボヤ養殖場で1995年頃から発生しマボヤの生産を大きく減少させていた。その原因として、環境原因説、有害物質説、感染症説などが唱えられたが、当時は原因不明の病気とされていた。2007年に日本でも発生したことから感染症が原因となっていることが強く疑われるようになり、2011年には日本の研究者によって新種のべん毛虫が原因であることが確定され、このべん毛虫は *Azuminobodo hoyamushi* と命名された。

病気の存在自体は国内に侵入以前にも知られており、2004年7月宮城県漁業協同組合の調査報告会で、韓国ではこの病気が猛威を振るっていることが報告され、宮城県は、2005、2006、2007年に韓国産種苗を導入しないよう文書で業界に指導した。しかし、指導以前の2004年9月と指導後の2006年1月に韓国産種苗が導入され、この病気が蔓延していった。さらに、2011年には国内のマボヤ種苗の95%を供給していた鮫浦でも発生するようになり、マボヤ養殖産業はその存続が危ぶまれていた。その後、震災によりマボヤ養殖は壊滅し、現在復興の途にあるが、この病原体はすでに宮城県の天然ホヤからも確認されている。この病気は2歳以降の個体で発症することが知られており、マボヤ養殖の復興の妨げになるのではないかと危惧されている。

### 外国の例

このような感染症の侵入による水産動物への被害は、海外でも多数知られている。たとえば、大西洋サケでは、バルト海沿岸系群の寄生虫が北海沿岸に侵入して当地の大西洋サケに猛威を振るっている。1970年代にウナギ種苗の一時的不漁に伴いヨーロッパウナギを日本国内で飼育したことがあったが、ヨーロッパウナギはニホンウナギの複数の寄生虫に耐性が弱く、そのため日本国内ではヨーロッパウナギの養殖は定着しなかった。ところが、1980年代にこれらの寄生虫がヨーロッパに持ち込まれて蔓延し、野生のヨーロッパウナギに大きな被害を与えている。近年のヨーロッパウナギの資源量減少の要因になっているとも言われている。また、北米東岸のアメリカガキの漁獲は2種類の原虫の侵入により生産量が20分の1以下に減少し、この原虫のうちの1種類は、極東のマガキに病原性がほとんどない状態で寄生していたものが北米に

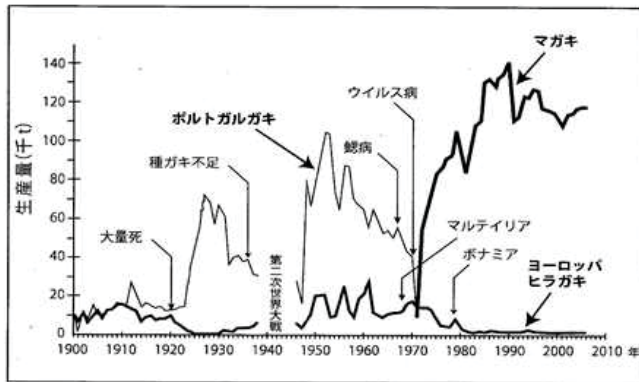


図2. フランスにおけるカキ類生産量の推移  
(Heral, 19891、Buesteri, 2009より改図)

侵入して病気を引き起こしたとされている。また、ヨーロッパ、とくにフランスでは、ポルトガルガキがウイルス性鰓病の出現で、ヨーロッパヒラガキがマルティリアとボナミアという二つの原虫症の出現で被害を受け、今では日本から移植されたマガキの生産がカキ類の生産の約 95%を占めている。

### 魚介類の伝染病の特徴

伝染病の伝搬という観点からみると、魚介類は陸上動物とは大きく異なるいくつかの特徴をもつ。①養殖集団の周りには野生集団が存在しており、いったん野生集団に侵入した病原体の封じ込め、撲滅は不可能である。また、野生集団に直接的に侵入し漁業や生態系に影響を与える場合もある。②侵入した場合に潜在的に大きな被害をもたらす可能性のある疾病の情報を侵入以前に知ることは非常に難しい。すなわち、魚介類は非常に多様であり、異なる大陸あるいは海域に近縁ではあるものの異なる種類が生息している。もともとの生物への病原性が低い病原体が移動によって新しい宿主に出会い、非常に高い病原性を示す場合がある。このような場合、もともとの宿主では病原体として認識されておらず、侵入した後に初めて問題となる。また、様々な国や地域で非常に多種の生物が養殖されており、原因不明として扱われている病気も多い。さらに、野生生物での病気の研究はほとんどなされておらず、野生生物が直接持ち込まれた場合は病原体に関する情報はほとんど得られない。③予防・治療法が整備されていない。あまりに多くの宿主そして病気が存在していることにも原因しているが、ワクチンなどによる病気の予防法、あるいは薬剤は整備されておらず、侵入した病気への対策が遅れる。特に、無脊椎動物には獲得免疫がないため、ワクチンの開発は理論上不可能であり、また、二枚貝などプランクトンフィーダーでは仮に効果のある薬が開発されても、経口投薬はきわめて困難である。④着地検疫が難しい。陸上動物が生きた状態で輸入された場合、それぞれの港や空港での検査、あるいは管理区域のなかでの係留などの措置が取られる。しかし魚介類では水槽などの隔離飼育施設が必要であり、現在は金魚やコイ科の魚で実施されているのみである。

### 日本の魚介類の防疫制度と問題点

日本の魚介類の防疫は、水産資源保護法と持続的養殖生産確保法という二つの法律にもとづいておこなわれている。侵入すると大きな被害が予想される疾病が特定疾病として指定されており、特定疾病を持ち込む可能性のある水産動物の輸入は許可制になっている。これらの動物を輸入する際には特定疾病にかかっていないことを示す検

査証明書の提出が求められている。さらに、万が一特定疾病が侵入した場合は、感染した宿主の焼却や移動禁止措置などの措置により蔓延防止、撲滅が図られる。

この枠組みは予想以上に有効で、特定疾病として指定される以前に侵入したと思われるコイヘルペスウイルス病以外には、これまでに侵入、蔓延した特定疾病はない。しかし、輸入許可制になっている水産動物は、コイをはじめとしたいくつかのコイ科魚類、金魚などのフナ類、サケ科魚類そしてクルマエビのみで、これらの養殖生産額は全養殖生産額の5%にすぎない。また、疾病も12種類のみと少なく、養殖されていない野生動物については対象とされていない。

国内未侵入で、侵入した場合大きな被害につながると思われる疾病ほかにも多数ある。たとえば、2008年にはヨーロッパで養殖されているマガキにカキヘルペスウイルス変異株感染症という新しいウイルス感染症が出現し、カキ種苗の死亡率が8割以上になる場合もあるとして、ヨーロッパでは感染したカキの移動制限などが行われている。また、1980年代にカナダ西岸に日本のホタテガイを移植したところ、パーキンサス・クグワディ(*Perkinsus qugwadi*)という新種の原虫の感染を受けて、種苗が大量死した。この病気は2000年以降には存在しなくなったとされていたが、近年日本の研究者が調査し、現在でも存在していることが確認された。これらの病気が日本国内に侵入した場合、日本の貝類養殖、特に今度の震災で大きな打撃を受け、現在復興過程にある東北太平洋沿岸の貝類養殖や、北海道オホーツク海沿岸の主要産業のひとつになっているホタテ漁業に大きな影響を与えることが危惧される。しかし、これらの病気は防疫の対象にはなっていない。

なぜ、これらの疾病が特定疾病に指定されていないのか。その理由の一つに世界貿易機関(WTO)の「衛生植物検疫措置の適用に関する協定(SPS協定)」が挙げられる。WTOでは、病原体の存在を理由に不当な保護貿易が行われないようSPS協定が締結されている。この協定では、各国は自国の動植物を守るため検疫などの措置をとる権利を有するが、その措置は科学的な根拠に基づく必要あり、国際的な基準や指針、勧告がある場合には、それらを用いることを奨励されている。動物の病気では、国際的な基準等を作成する機関として国際獣疫機関(OIE)が指定されています。OIEは水生動物についても国際的な拡散、蔓延防止の対象とすべき疾病(リスト疾病という)30種類を指定している。日本は自由貿易を推進する立場から、OIEのリスト疾病以外の疾病を特定疾病とすることを避けているようである。現在日本の魚介類の特定疾病はすべてOIEリスト疾病に含まれている疾病のみである。しかし、OIEのリスト疾病30種のうち22種は国際商品となっているコイ、金魚、サケ科魚類、エビ、カキの病気であり、日本のように多様な魚介類を養殖している国ではOIEリスト疾病だけでは不十分であることは明らかである。

## 輸入リスク分析

SPS協定では必ずしも国際的基準・指針のみを使用することを求めているわけではなく、科学的根拠やリスク評価にもとづけば、国際的基準・指針より高いレベルの措置を行うことを認めている。また、科学的不確実性に対処するため、安全第一という観点から予防原則を導入することも認めている。しかし、日本では国際的基準・

指針を超えた措置は行われていないのが実情である。

国際的基準・指針を超えた措置をおこなうためには、輸入リスク分析が有効だとし、OIEも推奨している。疾病侵入予防のための輸入リスク分析とは、何かを輸入しようとした際、その中に含まれているであろう病原体(危険因子)を特定し(①危険因子の特定)、その病原体が侵入した場合、国内にどのような危険性があるかを評価し(②リスク評価)、リスク評価ならびに防疫措置に必要なコストなどを考慮して侵入・蔓延防止のための措置を選択し、実施する(③リスク管理)という手法である。措置としては、輸入を水際で止めるだけでなく、業界に危険性を周知して自主規制を求める、あるいは養殖業者や輸入業者等に危険性を周知して自主規制を求めるというような選択肢もある。そして、①～③の全ての過程が公開され透明であり、利害関係者の意見も反映されること(④リスクコミュニケーション)も求められている。

しかし、日本では水産動物疾病に対してリスク分析はほとんど行われていない。リスク分析を行うためにまず必要なものは、海外に存在する疾病情報を科学論文やその他の情報をもとに収集し整理することであるが、そのような活動すらきわめて低調である。また、もっとも大きな問題は、防疫措置をとるための意思決定のプロセスがほとんど公開されておらず、私たち国民には、海外にどのような水産動物の疾病があり、それらの危険性はどの程度で、なぜ現在の防疫措置をとることを選択したのかというような情報は全く知らされていない。

もし食品も防疫措置の対象にするとすると、私たちが消費している輸入水産物も一部は輸入が制限される可能性もある。また、一方、侵入疾病は養殖業を阻害するだけでなく、漁獲漁業、加工業、流通、さらには生態系にも影響を及ぼす。現状のまま放置されると、これまで同様、今後も多くの重要疾病が侵入し、我が国の産業や生態系に大きな損害を与えるであろう。単に農林水産省や業界に任せるのではなく、国民全体での討議を早急に開始するべきだと考える。



## プロフィール

良永知義

### 所属

水圏生物科学専攻 魚病学研究室

### 略歴

1976年 宮崎県立宮崎南高等学校 卒業

1981年 東京大学農学部水産学科卒業

1983年 東京大学大学院農学系研究科水産学専攻修士課程 修了

1983-1984年 (社)日本栽培漁業協会

1987年 東京大学大学院農学系研究科水産学専攻博士課程 修了(農学博士)

1988-2002年 農林水産省中央水産研究所・養殖研究所

2002-2012年 東京大学大学院農学生命科学研究科 水圏生物科学専攻 准教授

2012年～ 東京大学大学院農学生命科学研究科 水圏生物科学 教授

### 主な研究活動

もともと魚類の寄生虫病の研究を中心に行ってききましたが、現在は、水産動物の防疫体制に関する研究、野生生物資源への感染症の影響評価と感染症が存在する中での野生生物資源の増殖法の在り方、人魚共通寄生虫である線虫アニサキスの分類、生態やアレルギーに関する研究を行っています。

### 主要な著書(本発表に関連のあるもの)

1) 良永知義(2013)：貝類感染症の歴史と対策、月刊養殖ビジネス、2013年8月号、14-17

2) 良永知義・横山 博 (2012)：原虫病、改訂・魚病学概論 第二版(小川和夫・室賀清邦編)、恒星社厚生閣、92-101.

3) 良永知義(2011)：貝類の増養殖と感染症 (特集 二枚貝を守り増やす) . アクアネット、2011年7月号 34-39

# M e m o

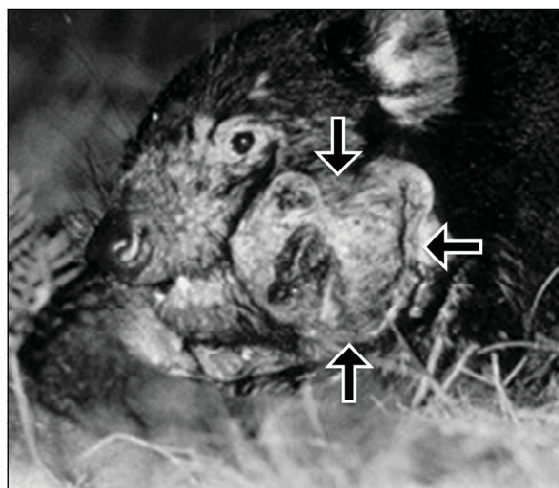
## はじめに

気が遠くなるような長い時間を経て動物は進化して来た。それぞれの時代でそれぞれの動物種に固有の、あるいはいろいろな動物種に共通した病気が発生していたと考えられる。動物の進化により病気もまた進化してきたはずである。本日は、動物の病気をいくつか取り上げ、進化という視点で考察してみたい。

### 1. タスマニアン・デビルの伝染するがん

タスマニアン・デビル Tasmanian Devil (*Sarcophilus harrisii*) はオーストラリア・タスマニア島にのみ生息する肉食性の有袋類で、体高約 30 cm、体長 50 ~ 60 cm、体重は雌が 6 ~ 8 kg、雄は 10 ~ 12 kg である。寿命は 5 ~ 7 年と考えられている。生息数は少なく絶滅危惧種に指定されている。

1996年に「できもの」のため顔面が変形したタスマニアン・デビルが1頭見つかかり、翌年この「できもの」ががんであることが確認された(図1)。その後罹患動物数は増加し、2004年には68頭になった。罹患動物はがんのため飲食ができず衰弱して死亡する。そして、このがんの最大の特徴は伝染することである。当初、がんウイルスの感染がその原因と考えられたが、ウイルスは全く検出されなかった。その後の研究により、個体どうしの噛み合いの喧嘩によって生じた顔面の傷口にがん細胞が侵入し、がんが直接伝染していくことが明らかになった。



Science 307: 1035 (2006)

図1 タスマニアン・デビルの顔面腫瘍

ヒトを含めた動物のがんの中で、がん細胞が直接傷口等から侵入して他の個体に伝染するがんとしては、唯一「犬の可移植性性器肉腫 CTVT」が知られている。このがんは、交尾の際に雌雄性器の接触を介して伝染するだけでなく、体表の傷口にがん細胞が接触侵入することでも他個体へと伝染する。この犬の

がんはオオカミか東アジア原産の犬に 2500~200 年前、あるいは 75000~7500 年前に発生したがん細胞が、延々と伝染し続けてきたものと考えられている。

通常、動物は移植免疫の働きにより他個体の細胞を拒絶するが、CTVT がん細胞は変異することで拒絶されることなく他個体に生着するようになったと推測されている。このように、これまで存在しなかった病気が突然発生し、後の世代に延々と受け継がれていくことがある。

## 2. 動物にアルツハイマー病はあるのか

アルツハイマー病は進行性認知症と大脳皮質・海馬の萎縮を特徴とする疾患で、1906年にドイツの医師 Alois Alzheimer により最初に報告された。現在、先進国にで大きな社会問題になっていることは周知の通りである。

アルツハイマー病の原因、発病メカニズムを説明する仮説として「アミロイド説」がある。脳で発現するアミロイド前駆体タンパク質(APP)が異常分解してβアミロイドが生じる。脳でのβアミロイドの沈着量は老化とともに増加し、老人斑と呼ばれる構造を作る。さらに、βアミロイドは脳の神経細胞内にあるタウというタンパク質を変化させ不溶性の神経原線維変化(NFT)を生じさせる。NFTにより神経細胞は機能低下に陥り最終的には死滅するため、脳は萎縮し著しい機能低下に陥る。こうして認知障害などの症状が現れる。これが重度になったものがアルツハイマー病である。

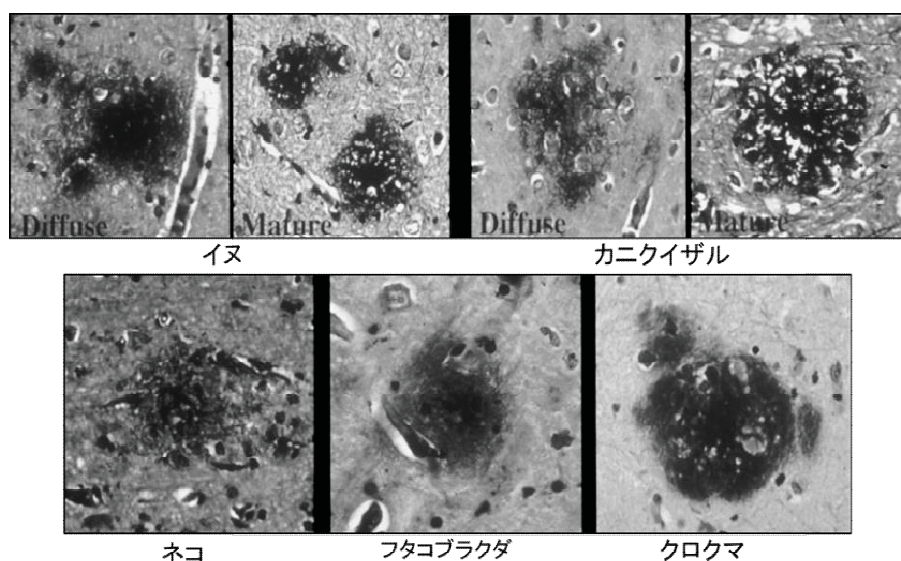


図2 いろいろな動物の老人斑

ヒトの脳で観察される老化関連脳病変のうち、老人斑のようなアミロイド沈

着はヒト以外の多くの動物種でも観察される(図2)が、NFT はヒトとネコ亜科の動物以外これまで確認されていない。ヒトの脳では老化にともなって APP が異常分解され $\beta$ アミロイドと NFT が作られるが、ヒト以外の動物ではそれらが沈着する前に他の臓器の寿命が尽きて死んでしまうのであろう。したがって、「ヒト以外の動物にはアルツハイマー病はない」という結論が導かれる。医療という文明の進化により長寿命を獲得したヒトだけが唯一アルツハイマー病に罹るのである。

通常、病気に関連する遺伝子は進化の過程で消滅し次の世代に受け継がれない(遺伝子淘汰)。APP の場合はアルツハイマー病の原因であるにもかかわらず、なぜ淘汰されずに残っているのでしょうか。APP というタンパク質は、ヒトも含め、動物の若齢期において何か有利な役割を演じているのかもしれない。昔はヒトも動物も長生きではなかったので、この遺伝子は有利な遺伝子として淘汰されずに受け継がれてきたのであるが、医療の進歩によって長生きになったヒトでは、老齢期になると APP がもとで生じる $\beta$ アミロイドが脳に大量に沈着し、アルツハイマー病という新しい病気が生まれたのではなかろうか。そして、老化により生じた $\beta$ アミロイドという異常タンパク質の蓄積は、「タンパク質の老化」と考えられるのではなかろうか。

### 3. 犬と猫のがん(腫瘍)

「がん」は「腫瘍」とも呼ばれ、「生体細胞の自分勝手な増殖」と定義される。細胞増殖に関連する遺伝子に変化がおこって、増殖アクセルが踏まれっぱなしになる、あるいはブレーキが効かなくなるなど、細胞が無秩序、自分勝手に増殖することである。細胞増殖関連遺伝子の変化は様々な原因によるが、その多くは DNA 変異の蓄積による。長生きすればするほど DNA 変異はおこりやすくなる。すなわち「がん」は DNA の老化と考えられる。

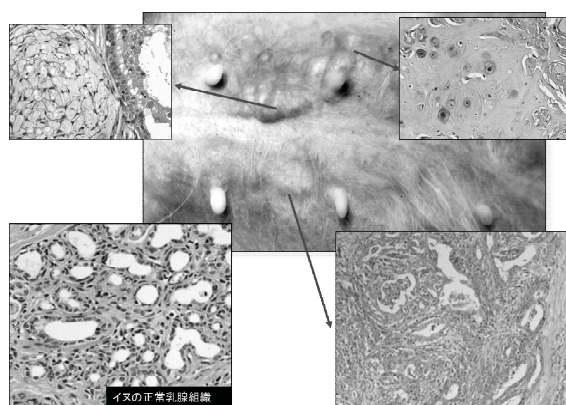


図3 犬の乳腺腫瘍 肉眼像と顕微鏡像

犬や猫にも腫瘍は発生し、雌に発生する腫瘍の3分の1は乳腺腫瘍である(図3)。乳腺腫瘍には良性と悪性がある。犬では悪性腫瘍と良性腫瘍の割合は半々

であるが、猫では90%以上が悪性である。猫の場合、7歳を過ぎたて乳腺に腫瘍ができれば、すぐに獣医に連れて行きできるだけ早く切除してもらったほうがよい。なぜ犬と猫とで悪性腫瘍と良性腫瘍の割合が異なるのか、まだ分かっていない。ヒトの乳腺腫瘍の顕微鏡像は犬より猫に近いが、悪性腫瘍の発生率は猫ほど多くない。

また、犬と猫には肥満細胞腫という腫瘍が多く発生するが、ヒトでの発生率は非常に低い。

このように、動物種を問わず発生する腫瘍がある一方で、動物種により発生率が大きく異なる腫瘍も存在する。また、同一の腫瘍であっても生物学的特徴(表現系)が動物種によって大きく異なるものがある。病気の発現において動物種差が生じる理由の解明は、獣医学分野における今後の重要な研究課題である。

#### 4. 忠犬ハチ公の死因について

忠犬ハチ公は、渋谷駅前で亡き飼主を10年間も待ち続けた逸話で知られる秋田犬で、1935(昭和10)年3月8日に同駅近くで死亡した。満11歳であった。同日、当時駒場にあった東京帝国大学農学部獣医学科病理細菌学教室(現・東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻獣医病理学研究室)にて病理解剖が行われた。遺骸は剥製として保存され、国立科学博物館に展示されている。また、病理解剖の際に採取された主要臓器(肺、心臓、食道、肝臓、脾臓)は、ホルマリン固定標本として、東京大学・農学部正門脇の農学資料館にて、飼主であった上野英三郎教授の胸像とともに一般公開されている。ハチ公の死因は、当時の解剖記録と現存する標本臓器から「慢性フィラリア症」とされている。しかし、これまで顕微鏡を用いた詳細な検討が行われたことはなく、死因に様々な解釈の余地を与えている。

一昨年、私たちは保管されている心臓と肺についてMRI検査を実施し、肺と心臓にがん病巣を発見した(図4)。病変部を顕微鏡で観察したところ、このがんは「癌肉腫」という種類のがんであることがわかった。ハチ公は慢性フ

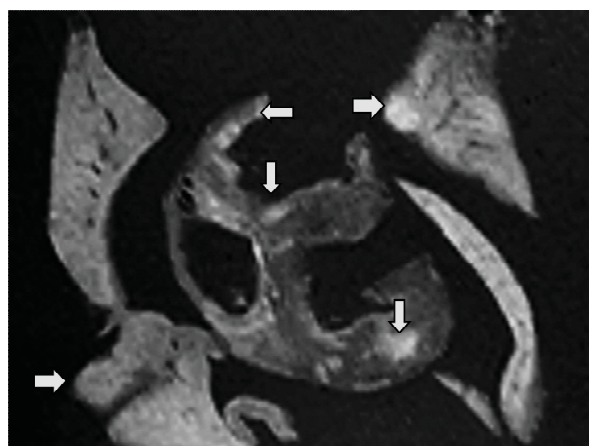


図4 ハチ公の肺と心臓のMRI画像

白く見える部分(矢印)ががん病巣

フィラリア症に加えて肺と心臓のがんにも罹患していたのである。

獣医病理学研究室に保管されている 1933(昭和 8)年の犬の病理解剖記録について、年齢、フィラリア症の有無、直接の死因を調べてみた。その結果、ハチ公がいた時代、すなわち昭和初期に生きていた犬の多くは生後すぐにジステンパーなどの感染症に罹患し、1歳までに死亡してしまったと考えられた。さらに、この年齢を乗り越えた犬は、中年期以降今度はフィラリア症に罹患し、腫瘍が発生する老年期に達する前に死亡したようだ。現在は、ジステンパーワクチンの接種、フィラリア症の駆除が普及し、多くの犬は感染症の脅威を逃れている。その結果、長寿となり、がんの罹患率が増加したのである。

## 5. 病気の進化

これまで述べてきたように、がんは遺伝子 DNA の異常によっておこる病気、またアルツハイマー病はタンパク質の老化によっておこる病気と考えられる。DNA やタンパク質の老化がおこる前に動物が死んでしまえば、がんや神経変性疾患はおこらない。ヒトのように長寿命を獲得した動物では、DNA やタンパク質の老化がおこり、がんやアルツハイマー病など老化関連疾患が発生するようになったのではなかろうか。

病気の原因(病因)には、1)放射線、化学物質、感染、栄養などの外因と2)遺伝、代謝などの内因とがある。ヒトの場合、文明が未発達であった過去においては感染症や飢餓などの外因により若いうちに死亡することが多かったが、文明の発達、医学の進歩、衛生状態の向上によって感染症、飢餓での死亡は減り、寿命が飛躍的に延長した。ところが、寿命の延長とともに DNA やタンパク質の老化が顕在化し、がんや神経変性疾患が増加した。時代により病気の構成が変化したことになる。同様のことがペットにもおこりつつある。30から40年ほど前までは感染症で死ぬ犬や猫が圧倒的に多かったが、最近ではがんで死亡する犬や猫が増加している。老犬や老猫の脳にはβアミロイドも沈着する。ヒトの文明の発達が犬や猫の病気の構成をも変えてしまったのである。感染症による死が圧倒的に多かった80年前の昭和初期を生きぬき、がんで亡くなったハチ公はすでに現在の有様を予見していたのであろうか。

「どのような病気がどれくらいおこっているか」は生命の進化、文明の発達とともに変わっていく。病気も進化しているのである。

## プロフィール

なかやま ひろゆき  
中山 裕之

### 所 属

獣医学専攻 獣医病理学研究室

### 略 歴

1982年 東京大学農学部 助手  
1986年 アメリカ国立衛生研究所 (NIH) 客員研究員  
1989年 東京大学農学部 助教授  
1996年 東京大学大学院農学生命科学研究科 助教授  
2006年 東京大学大学院農学生命科学研究科 教授

### 主な研究活動

「病気の進化」を合い言葉に、様々な動物種の病気について比較病理学的なアプローチによる研究を行っています。「病理学」とは病気の原因、特徴、経過、転帰についておもに形態的に考察する学門分野です。病気を知るには欠かせない分野で、顕微鏡が商売道具です。

### 主な著書

- (1) Nakayama, H., Kiatipattanasakul, W., Nakamura, S., Miyawaki, K., Kikuta, F., Uchida, K., Kuroki, K., Makifuchi, T., Yoshikawa, Y., and Doi, K. Fractal analysis of senile plaques observed in various animal species. *Neurosci. Lett.* 297: 195-198 (2001)
- (2) Nakayama, H., Uchida, K. and Doi, K. A comparative study of age-related brain pathology –A neurodegenerative diseases present in nonhuman animals?– *Med. Hypotheses* 63: 198-202 (2004)
- (3) 中山裕之 動物にアルツハイマー病はあるのか –老齢犬の脳病変から老化の進化を考える– *Biophilia* 2 (4): 40-46 (2006)
- (4) 中山裕之、福富愛、内田和幸 動物のパーキンソン病様病変 特集：神経病の比較病理学 *アニテックス* 23(4)：10-14 (2011)
- (5) 内田和幸、藤原玲奈、佐々木伸雄、中山裕之 新たに判明した忠犬ハチ公の死因に関する病理学的所見 *日獣会誌* 64: 754-758 (2011)



# M e m o

< 司 会 進 行 >

農学生命科学研究科・農学部

獣医学専攻

准 教 授 内 田 和 幸

## プロフィール

うちだ かずゆき  
内田 和幸

### 所 属

獣医学専攻 獣医病理学研究室

### 略 歴

1990年 東京大学農学部 助手  
1991年 宮崎大学農学部 助手  
1996年 ニューヨーク州立コーネル大学獣医学部病理講座 研修医  
2007年 宮崎大学農学部 助教  
2008年 東京大学大学院農学生命科学研究科 准教授

### 主な研究活動

東京大学大学院修士課程より現在に至るまで、一貫して動物神経疾患の病理発生機序の解明に関する研究に取り組んできた。主な研究テーマとしては、動物中枢神経・筋疾患の病理発生解明を主軸として、①比較病理学的見地よりヒトの疾患モデルとしての加齢性疾患（アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症など）あるいは変性性中枢疾患（神経軸索ジストロフィーや各種蓄積病）の解明、②イヌの特発性脳炎（壊死性髄膜脳炎や肉芽腫性髄膜脳炎）の病理発生解明、③動物の脳腫瘍の病態解明に取り組んでいる。また、これらの研究テーマと関連して、各種動物の疾患について、剖検・生検例の病理検索を全国の臨床獣医師より依頼され、それらの病理診断や学術的助言を行っている。

### 主な著書

学術論文：

K. Uchida, et al. Immunohistochemical study on constituents of senile plaques other than beta protein. 1997. Acta Neuropathol. 93: 277-284

K. Uchida, et al. Detection of autoantibody from necrotizing encephalitis of Pug dogs (Pug dog encephalitis).1999. Vet. Pathol. 36(4): 301-307

Ide T. Uchida K, et al. Immunohistochemical characterization of canine neuroepithelial tumors. 2010. Vet Pathol.47(4):741-750

著書等：

動物病理学総論. 2012. 分永堂出版. 日本獣医病理学会編（共著・編集）