

PRRS 対策に革新を：

交差免疫×皮内無針投与 & AI 診断が導く
新しい養豚の未来

イプラ・ジャパン合同会社



本日のアジェンダ

1

会社紹介

2

PRRSについて

3

PRRSコントロールにおける皮内無針投与の重要性

4

AIによる画像診断サービス『AIダイアグノス』について



HIPRAについて

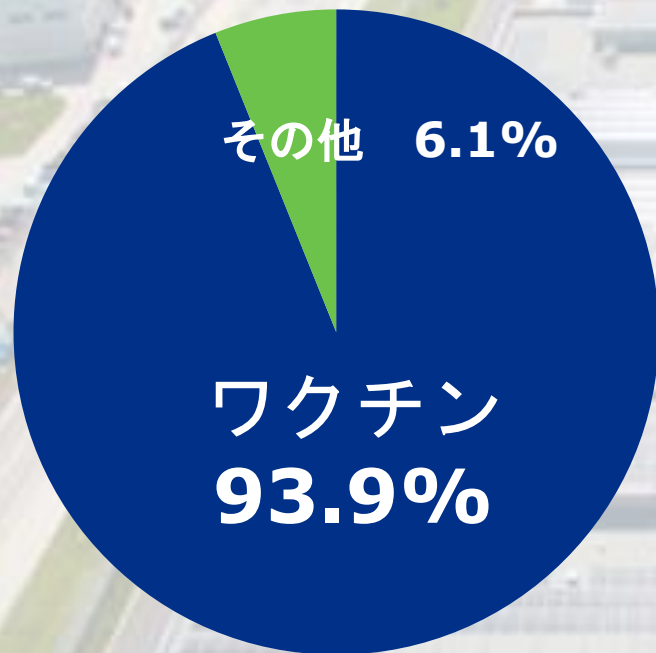


- スペインのジローナに本拠地
- 動物用ワクチンメーカー(牛豚鶏が主)
- 売上 約765億円
- 従業員数 約3,000人
- イプラ・ジャパンとして事業開始 4年目



Facts & Figures

2024年 製品内訳



予防医療を世界標準に！

- 売上の **93.9%** はワクチン
- 検査キットを独自開発
- 予防とトレーサビリティにフォーカスした様々なサービス



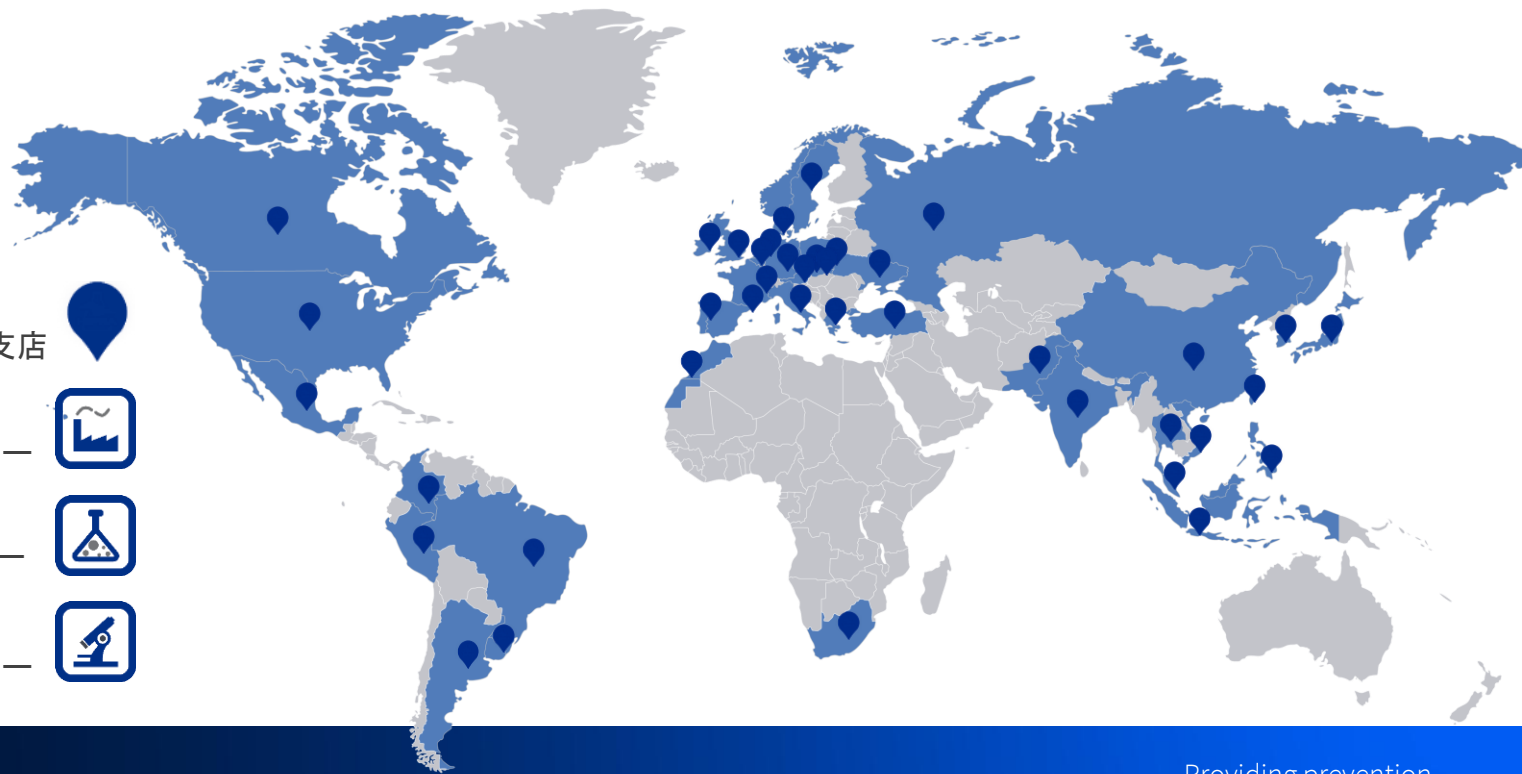
ユニークな製品&サービス

- 売上の10%、人員の16%を研究開発へ
- 過去10年間で20以上の新製品をローンチ
- 研究開発はワクチンだけでなく、検査ツール、革新的なワクチン投与デバイス、トレーサビリティ用のアプリも開発





HIPRA around the world
世界各国の支店・施設



40 力国に支店

6 つの生産センター

3つの研究開発センター

11つの検査センター



HIPRA around the world アジア & オセアニア地域



11カ国に支店

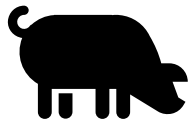


6つの検査センター

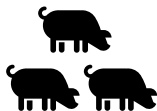




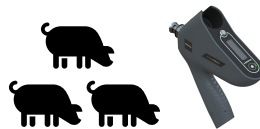
Products in Japan 日本で販売中の製品



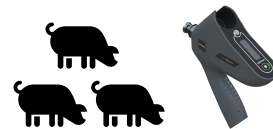
萎縮性鼻炎 (AR)



浮腫病 (VAS)



豚繁殖呼吸障害症候群 (PRRS) マイコプラズマ・ハイオニューモニエ
+



豚サーコウイルス2型 (PCV2)



本日のアジェンダ

1

会社紹介

2

PRRSについて

3

PRRSコントロールにおける皮内無針投与の重要性

4

AIによる画像診断サービス『AIダイアグノス』について

アメリカで初報告

1980年代後半～1990年代初頭にかけて
原因不明の疾病として認知される

1987

1993

日本国内でウイルス分離

ワクチンの発売開始

1994年からPRRSワクチンが
市販されるようになる

1994

2006

高病原性株の出現

中国において高病原性株による
大規模な流行が発生
その後東南アジアへ拡大

疾病登場から約40年
ワクチン登場から約30年
が経過するものの
主要疾病の代表例

2025

PRRSとは

- 日本の農場の陽性率は**60～80%**
- 免疫力の低下を引き起こし、**他の感染症との複合感染の原因**となりやすい
- 非常に変異が多く、世界中で高病原性株が出現し問題となっている
- 変異が激しく遺伝子の多様性が高いうえに抗原を特定できていない
 - **ワクチンは効果を発揮しづらく、事前にワクチンの効果を予測するのも難しい**
 - バイオセキュリティの徹底、候補豚の陰性化と豚群全体への免疫付与、垂直感染の防止、水平感染の防止

コントロールのためには適切な飼養管理とバイオセキュリティの遵守に加え、
ワクチン投与(マスワクチネーション＋子豚)やオールイン・オールアウト(グループシステムの導入)の実施などが必要

参考文献: 明石博臣ら(2011).『動物の感染症 <第三版>』. 近代出版.

PRRSウイルスとは

- アルテリウイルス属に分類される(アルテリ=動脈の意味)
- 直径50~65nmの小型のウイルス(空気感染の可能性あり)
- エンベロープを持つ=**アルコール消毒が有効で乾燥に極めて弱い**
- 遺伝子は一本鎖+のRNA=**非常に変異を起こしやすい**
- 遺伝子の中に変異の少ないORF7と**変異が激しいORF5**という領域がある
 - ORF7:PCRで「PRRSウイルスであることを特定する」のに利用する
 - ORF5:「ウイルスの変異状況を調べる」のに利用する
- 2種類の型が存在
 - 欧州型(PRRSV-1)
 - 北米型(PRRSV-2)→ORF5(3.8%)を調べてクラスター分類を行う(日本独自の手法)

※クラスター分類でワクチンの有効性は予測・判断できない

参考文献:明石博臣ら(2011).『動物の感染症 <第三版>』. 近代出版.

通常の検査における「相同性」

PRRSウイルスのゲノム全長において各ORFが占める割合(概算)

ORF 1a	約45%
ORF 1b	約30%
ORF 2a	約4.7%
ORF 2b	約1.3%
ORF 3	約3%
ORF 4	約3.7%
ORF 5	約4%
ORF 5a	約1%
ORF 6	約3.5%
ORF 7	約2.6%

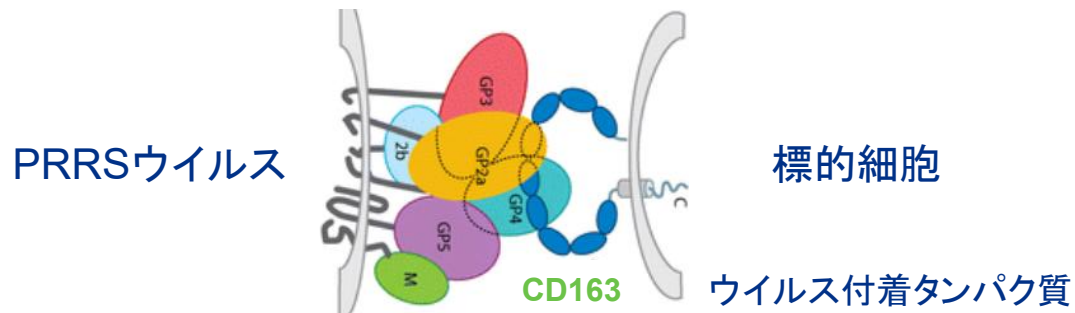


ORF5が最も変異しやすい
→「最初のウイルスから
どれだけ変化が起こったのか」
という指標になる

ORF5の遺伝子配列は病原性や
免疫とは=の関係ではない

豚の体内におけるPRRS感染

- 主要標的細胞は成熟済みの肺胞マクロファージ
- 主に肺と上気道のマクロファージと樹状細胞で増殖
- 感染後6-12 時間でウイルス血症を引き起こす→数週間持続する
- 血液や肺などからウイルスが検出されなくなっても扁桃腺やリンパ節などのリンパ器官で増殖する
- 感染が最大250日継続するため、一般的な肉豚は出荷まで感染が継続する場合が多い



Su CM et al. Recent Advances in PRRS Virus Receptors and the Targeting of Receptor–Ligand for Control. Vaccines (Basel). 2021

Joan K. Lunney et al. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV): Pathogenesis and Interaction with the Immune System. Animal Biosciences. 2015

PRRS感染後の免疫応答：体液性免疫

- 感染後7～9日で抗体価が上昇する
- ELISA検査の抗体価と中和抗体価は別物→感染防御とは関連しない抗体
- この時市販の抗体価測定キットで検出するのは抗N(ヌクレオカプシド)タンパク質抗体
- 防御効果があるのは中和抗体
- ただし中和抗体価が検出されないレベルでもウイルス血症を抑制することが可能
- 中和抗体上昇を遅延させる様々な機構が存在する(デコイエピトープの存在、B細胞発達抑制など)

抗体依存性増強(ADE)

- PRRSV特異的抗体がウイルスの感染・増殖をむしろ増強する現象
- PRRSウイルスタンパク質の各エピトープごとに中和と増強どちらが強いかが異なる

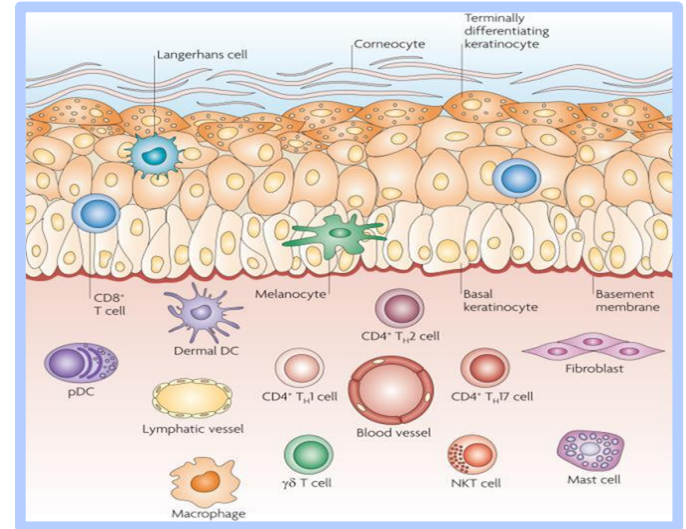
体液性免疫の果たす役割については議論が多く、免疫付与としては十分ではない

Joan K. Lunney et al. Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus (PRRSV): Pathogenesis and Interaction with the Immune System. Animal Biosciences. 2015
Sol M. Cancel-Tirado et al. Monoclonal antibody analysis of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus epitopes associated with antibody-dependent enhancement and neutralization of virus infection. 2004

免疫の主体：細胞性免疫

- 樹状細胞: 抗原提示細胞
- 細胞障害性T細胞: 応答まで時間がかかる
- マクロファージ: PRRSV感染下でもIFN- γ を分泌
- NK細胞: 感染直後にIFN- γ を分泌する

非特異的な免疫であるため、遺伝子多様性が高く抗体回避機構をもつ PRRSVウイルスに対しても有効であり、ワクチンの交差性のカギとなる



Michael C. Rahe et al. Mechanisms of Adaptive Immunity to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. 2017.

本日のアジェンダ

1

会社紹介

2

PRRSについて

3

PRRSコントロールにおける皮内無針投与の重要性

4

AIによる画像診断サービス『AIダイアグノス』について

皮内投与の重要性



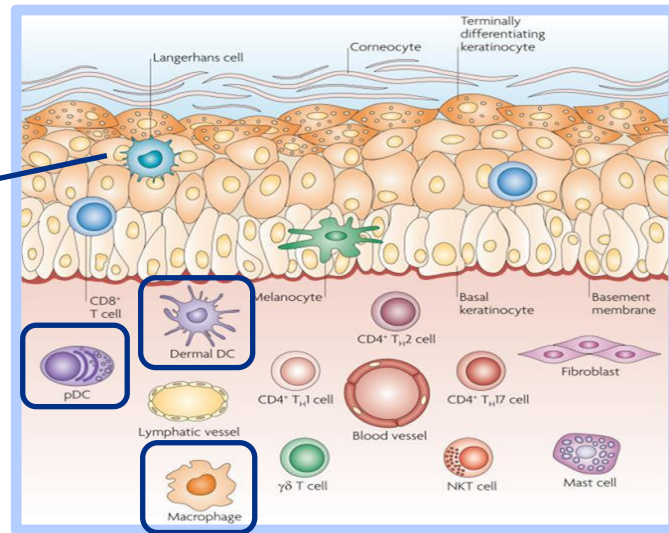
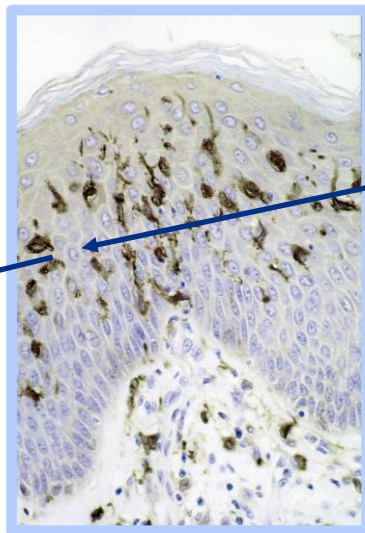
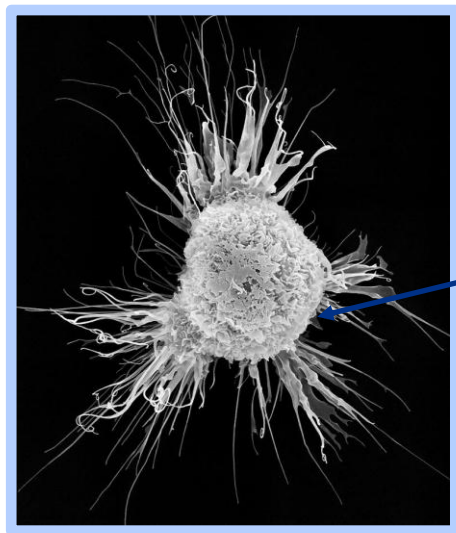
移行抗体の影響を低減する



細胞性免疫への効率的なアプローチ



免疫抑制の低減



表皮

真皮

病原体を認識するはたらきがあるランゲルハンス細胞は腕を長く伸ばした形をしており、表面積の20%を占める

真皮は免疫細胞が豊富な組織の一つ

皮内投与の免疫における2つの経路

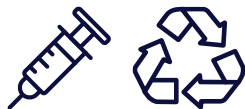
リンパ管を通してリンパ節に向かう経路：血流への接触が少ない→抗原が中和されにくい



樹状細胞（真皮に常在または血流から移行）によって抗原がリンパ節へ運ばれる経路：抗原が血流と接触し部分的に中和される



無針投与の重要性



針を介した感染を防ぎ、農場の感染圧を下げる

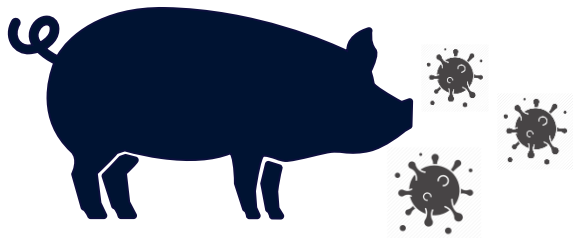


針によるダメージをなくし
生産パフォーマンスを向上させる



針による膿瘍形成や針の残留を防ぎ
枝肉の価値を高める

針を介した
医原性感染が成立する
血液媒介性の
病原体

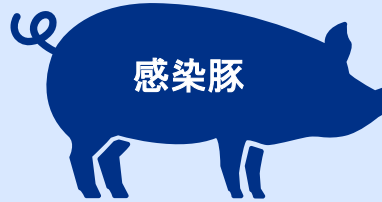


PCV2
PRRSv
Aujeszky's virus (PRV)
Pestivirus (including CSF)
Enterovirus & Teschovirus
ASFv
Hepatitis E virus
Parvovirus
Retrovirus
Nipah virus
West-Nile virus
Japanese Encephalitis virus

Erysipelothrix spp.
Streptococcus suis
Actinobacillus suis
Mycoplasma suis
Leptospira spp
Toxoplasma gondii
Listeria monocytogenes
Trueperella pyogenes
Staphylococcus spp
Bacillus anthracis
Salmonella spp
Brucella suis

針を介したPRRSウイルスの伝播

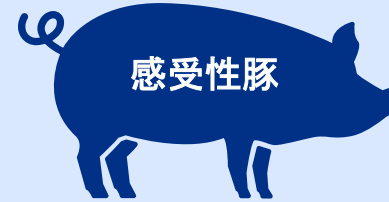
血中のウイルス濃度
10,000 TCID₅₀/ml



血液1滴あたり
400 – 800 TCID₅₀



感染成立に必要な最小感染量
160 TCID₅₀/ml



血液1滴で3頭の豚に感染を成立させることが可能

PRRSのワクチン接種すると同時に感染を広げ、農場の感染圧を高めている

皮内無針投与器「イプラデルミック」は アフリカ豚熱・PRRSの伝播を防ぐ



Evaluation of ASF and PRRS virus transmission between pigs when using conventional needles and a needle-free device

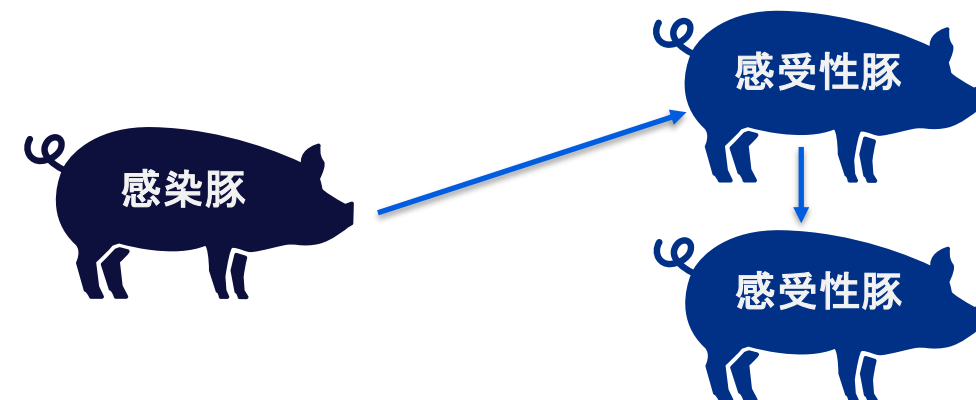
Dachrit Nilubol^{1,2,*}; Joel Miranda³; Salvador Romero³; Sittikorn Traiyarach³; Angkana Tantituvanont^{2,4}; Dante Palabrica⁵

¹Swine Viral Evolution and Vaccine Development Research Unit and ²Department of Veterinary Microbiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand, ³HIPRA, Amer (Girona), Spain, ⁴Department of Pharmaceutic and Industrial Pharmacies, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand, ⁵Robina Farms Diagnostic Laboratory, Universal Corn Products Compound, Philippines,

*Corresponding author: dachrit@gmail.com



試験デザイン



感染豚における
PRRSとアフリカ豚熱の
ウイルス血症のピークは
感染から7日後

感受性豚はID及びIMで
感染から7日後に
ワクチン投与を受けた

PRRS ASF

		感染実験後に抗体陽転を示した感受性豚の頭数				
		0 日後	7 日後	14 日後	21 日後	28 日後
PRRS	注射針	0/6 (陰性)	6/6 (陽性)	6/6 (陽性)	3/3 (陽性)	0/0 (死亡)
	HIPRADERMIC®	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)
	注射針	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)	4/6 (陽性)	6/6 (陽性)	6/6 (陽性)
	HIPRADERMIC®	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)	0/6 (陰性)

HIPRADERMIC®

イプラデルミック



軽い！

史上最軽量1.27kg



賢い！

投与ミスを検知し、赤ランプ&自動ロック



便利！

自動で4Gに繋がり、データを自動保存

より確実な投与のサポート

イプラ・ジャパン

- 採用前の農場向け研修
- LINEでの相談窓口
- 定期フィードバック
- イプラデルミック・ユーザー向け
合同研修会の実施



デバイス機能

- 投与ミスを検知するアラーム
- 投与ミス後の自動ロック
- 空打ち防止機能
- 期限切れや投与ミスの自動記録

ユニストレイン®PRRSの安全性



- ウイルス排出期間: 比較的短い
- 病原性復帰の有無: EU薬法局の基準をクリア*1
- リコンビナント: PRRSV2との遺伝子組み換え報告なし*2
- 免疫抑制: 免疫抑制性サイトカインの分泌量は軽微*3

*1申請書類

*2Joke J F A van Vugt et., al. (2001). High frequency RNA recombination in porcine reproductive and respiratory syndrome virus occurs preferentially between parental sequences with high similarity

*3Madapong et., al. (2020). Immune response, IL-10 and protective efficacy against a single HP-PRRSV challenge or in conjunction with PRRSV1 of pig intradermally and intermuscularly vaccinated with modified live PRRSV1. *Vet Microbiol.* 244:108655

ユニストレイン®PRRSの有効性：広い交差性

北米型

Immune response, IL-10 and protective efficacy against a single HP-PRRSV challenge or in conjunction with PRRSV1 of pigs intradermally and intramuscularly vaccinated with modified live PRRSV1

Madapong¹, A., Saeng-Chuto¹, K., Miranda^{*2}, J., Tantituvanont³, A., Nilubol¹, D.

欧州型

Heterologous cell-mediated immune responses against PRRS virus in gilts vaccinated with UNISTRAIN® PRRS

J Miranda¹, I Rodríguez-Ballarà¹, M Fenech¹, E Perozo¹, D Llopart¹, D Torrents¹, E Mateu², I Diaz²

¹HIPRA, Amer (Girona), Spain, ²CRESA (Centre de Recerca en Sanitat Animal), Barcelona, Spain

中国の高病原性株

Effects of challenge with a virulent genotype II strain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus on piglets vaccinated with an attenuated genotype I strain vaccine

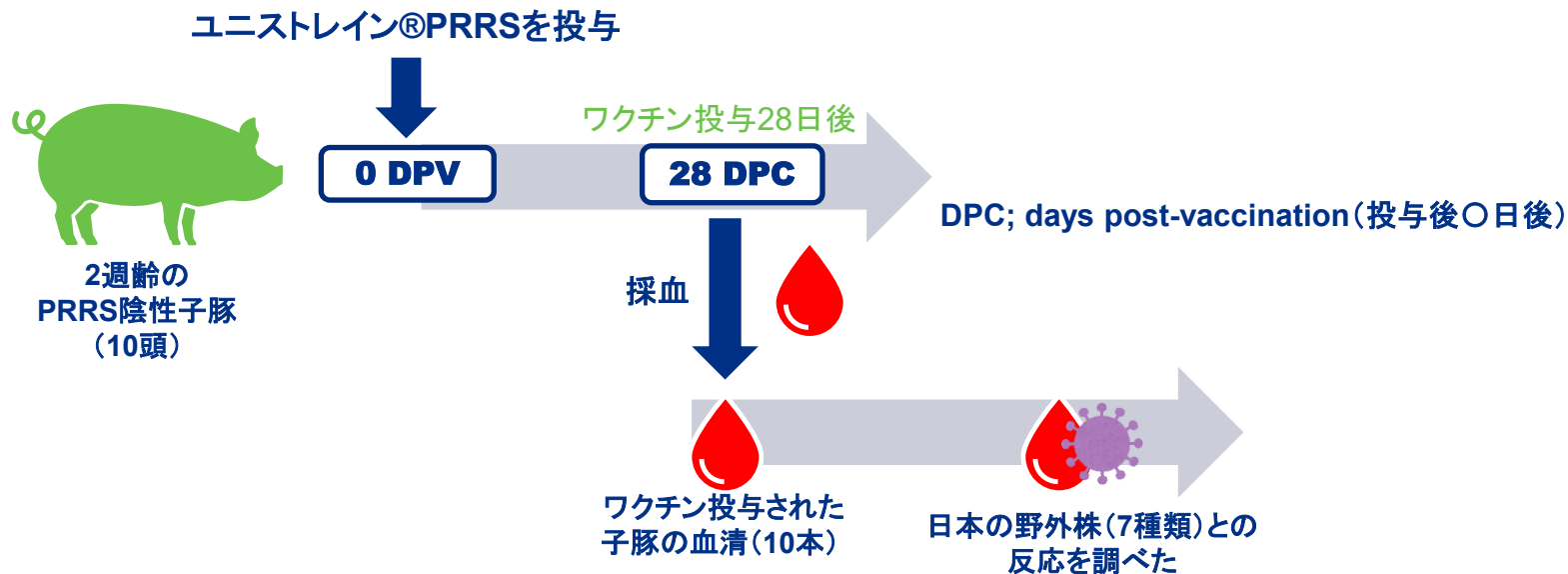
M. Roca^{a,1}, M. Gimeno^{b,c,1}, S. Bruguera^a, J. Segalés^{b,c}, I. Díaz^{b,c}, I.J. Galindo-Cardiel^{b,c}, E. Martínez^a, L. Darwich^{b,c}, Y. Fang^{d,2}, J. Maldonado^a, R. March^a, E. Mateu^{b,c,*}

東欧のLena株

"VACCINATION WITH UNISTRAIN® PRRS IN PIGLETS REDUCES VIREMIA AND PRRSV SECRETION AFTER CHALLENGE WITH AN EAST EUROPEAN SUBTYPE 3 ISOLATE (LENA STRAIN)"

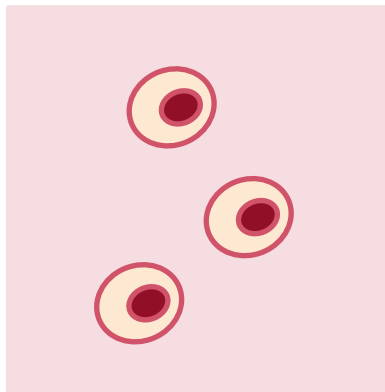
Miranda¹, J.; Torrents¹, D.; Pedrazuela¹, R.; Rodríguez¹, I.; Busquet¹, M.; Llopart¹, D.; Fenech¹, M.; Nauwynck², H.J.; Bonckaert^{2,}, C.*

日本国内株への細胞性免疫

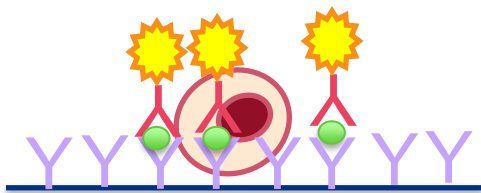


UNISTRRAIN® PRRS produces CMI & NA's against Japanese type 2 strains.(Romero et al, IPPS 2024)

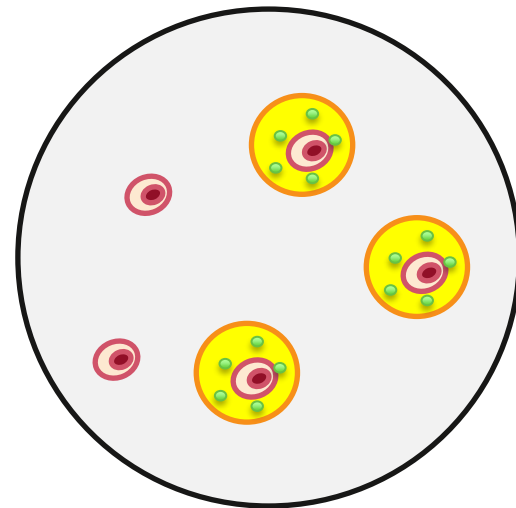
日本国内株への細胞性免疫



血液中のIFN- γ 分泌細胞



プレート



ウイルス(野外株)に対して
IFN- γ を分泌する細胞の周辺だけが光る
→スポットが形成される

日本国内株への細胞性免疫

野外株	スポット数*	反応なしの個体**	P値
VP-046 BIS (ワクチン株)	26.3	---	---
Nagasaki11-14	8.7	20%	p < 0.05
P192-5	11.7	30%	p > 0.05 (有意差なし)
EDRD1	27.4	10%	
PRRS KU-27-156K	22.1	10%	
338	27.8	10%	
345	21.0	0%	
348	24.0	0%	

*Mean value of secreting cells

**Non responders: <5 spots 5スポット以下の血清は反応なしとした

ユニストレイン®PRRSを
投与した子豚は
個体差はあるものの

全ての日本野外株(7種類)に対して
細胞性免疫応答を示し、
うち6/7種類ではワクチン株への
細胞性免疫と有意差のない強さだった

UNISTRRAIN® PRRS produces CMI & NA's against Japanese type 2 strains.(Romero et al, IPPS 2024)

本日のアジェンダ

1

会社紹介

2

PRRSについて

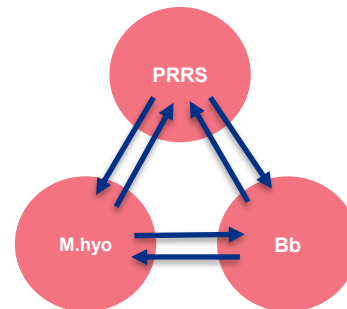
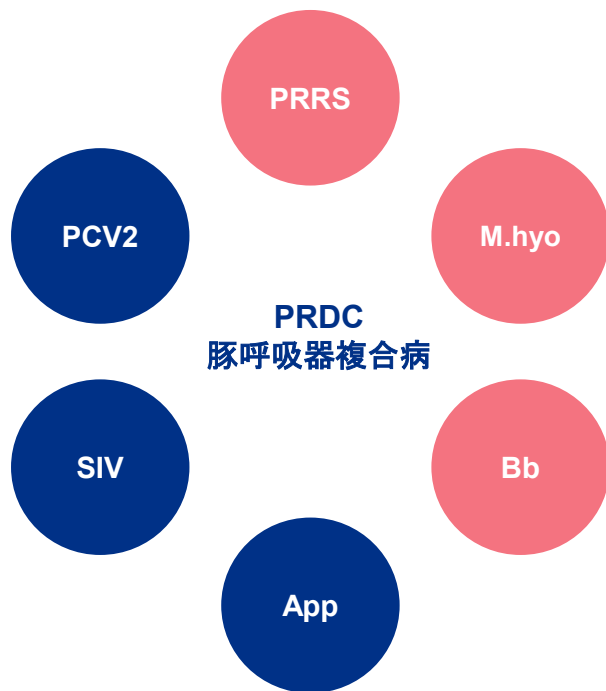
3

PRRSコントロールにおける皮内無針投与の重要性

4

AIによる画像診断サービス『AIダイアグノス』について

二次感染とPRRS



先行感染し
他の病原体感染の扉を開く

- PRRS: マクロファージに感染し免疫を抑制
- M.hyo: 気管支の線毛を損傷、排除機能を阻害
- Bb: 鼻甲介を溶かし、鼻粘膜の繊毛を損傷

相互に易感染状態を作るため
PRRSのみの対策では不十分であり
バランスのよい疾病コントロールが重要

https://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/attach/pdf/240328_7-2.pdf

診断対象

鼻甲介

- 吸気の空気へのフィルターの役割
- 萎縮性鼻炎で鼻甲介が委縮
- 肺病変との相関が疑われる

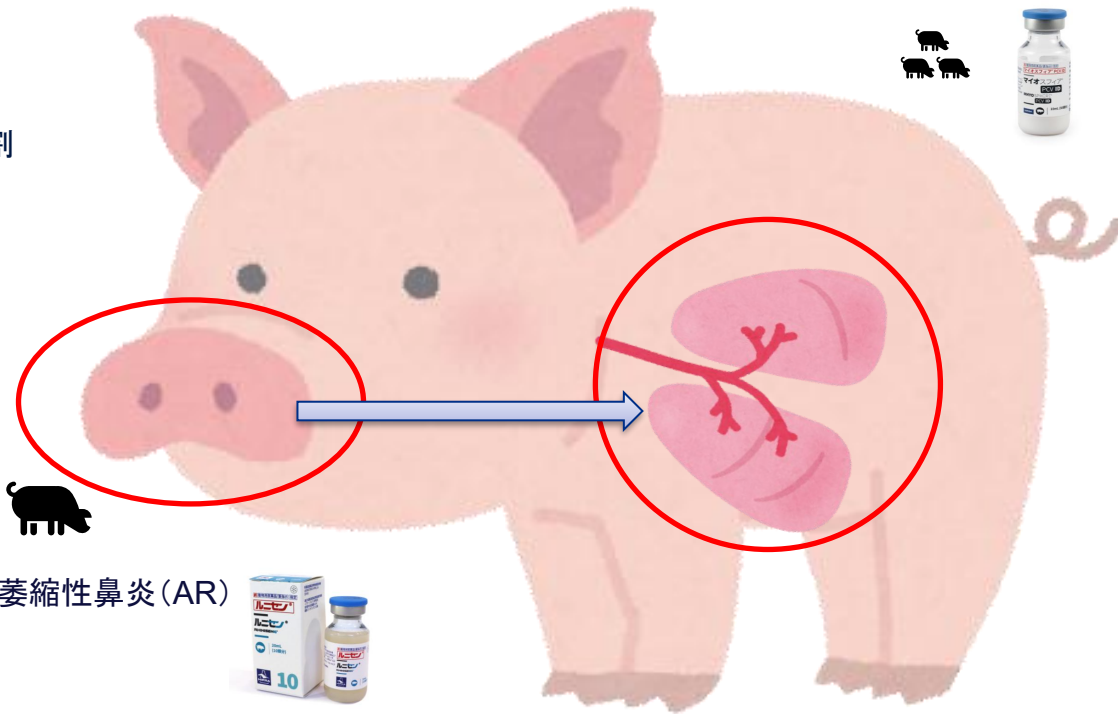
肺

- マイコプラズマ様の病変

屠場などでモニタリングが行われているが
判断に個人差がある

萎縮性鼻炎 (AR)

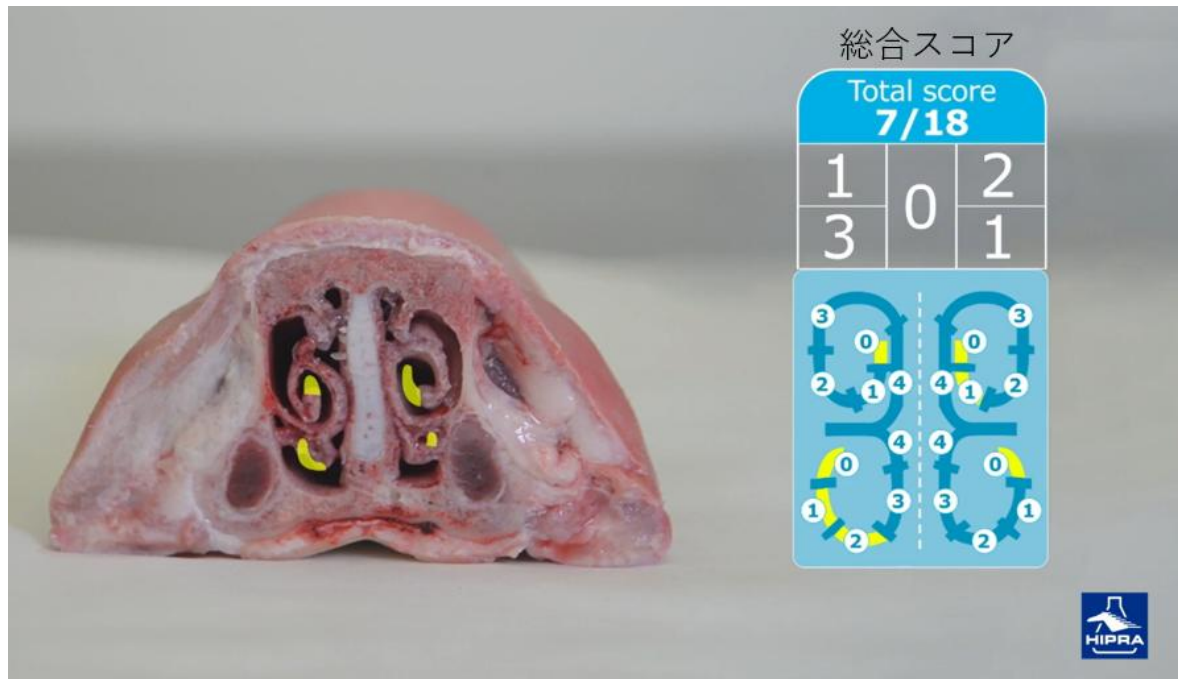
マイコプラズマ・ハイオニューモニエ
+
豚サーコウイルス2型 (PCV2)



AIダイアグノスによる検査

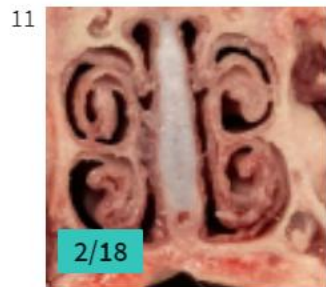
簡単かつ客観的

- ① 鼻甲介の断面図の写真を撮る
- ② AIダイアグノスにアップロードする
- ③ 鼻甲介病変がスコア化される

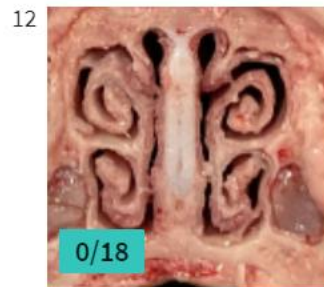




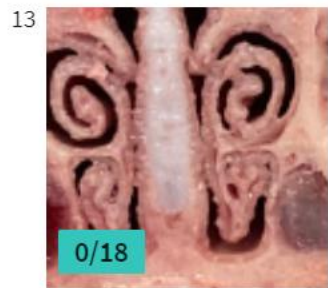
1.jpg



2.jpg



4.jpg



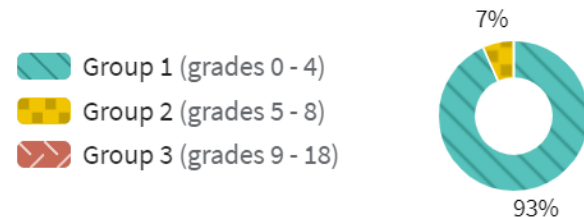
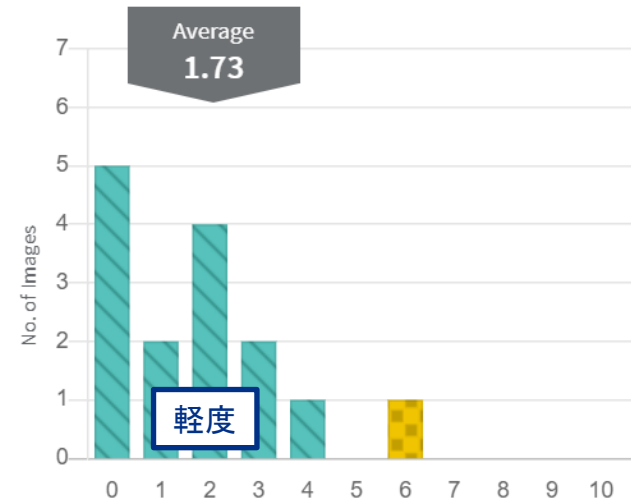
6.jpg



8.jpg

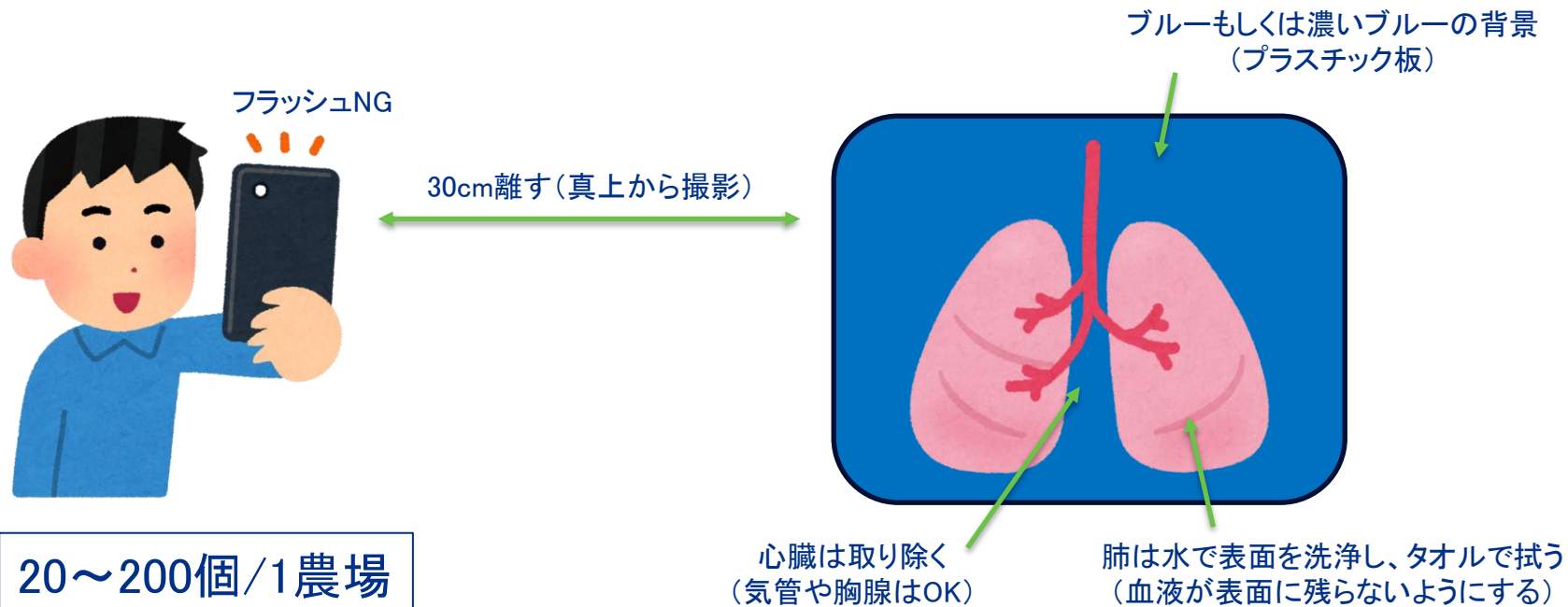


9.jpg



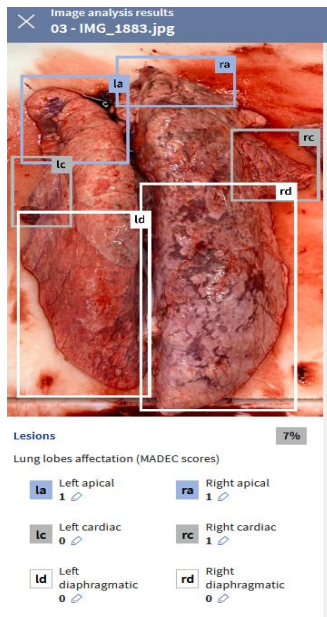
島田 隆男ら. 日本の野外条件下における萎縮性鼻炎ワクチンの効果の比較

肺病変スコアの計測方法

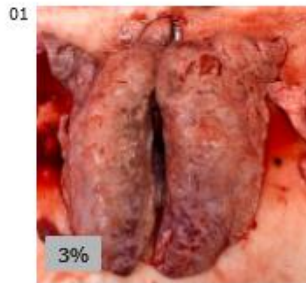


※APP等の病変が目立つ肺は検査対象から外す

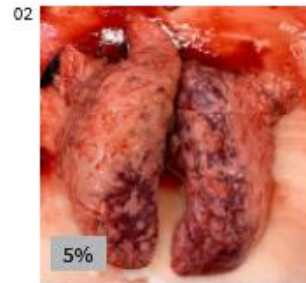
検査実例



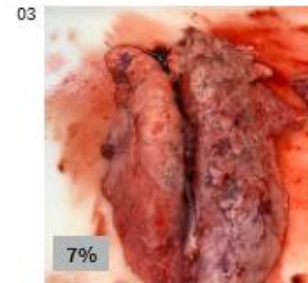
Images



IMG_1877.jpg



IMG_1882.jpg



IMG_1883.jpg

日本における鼻甲介病変

- 26農場から257頭を無作為に抽出
- ARワクチン使用農場:23農場
 - ARワクチン不使用農場:3農場

と場において鼻甲介を切断

↓
AIダイアグノスを用いて
鼻甲介病変をスコア化

萎縮性鼻炎に困っている農場はほとんどない

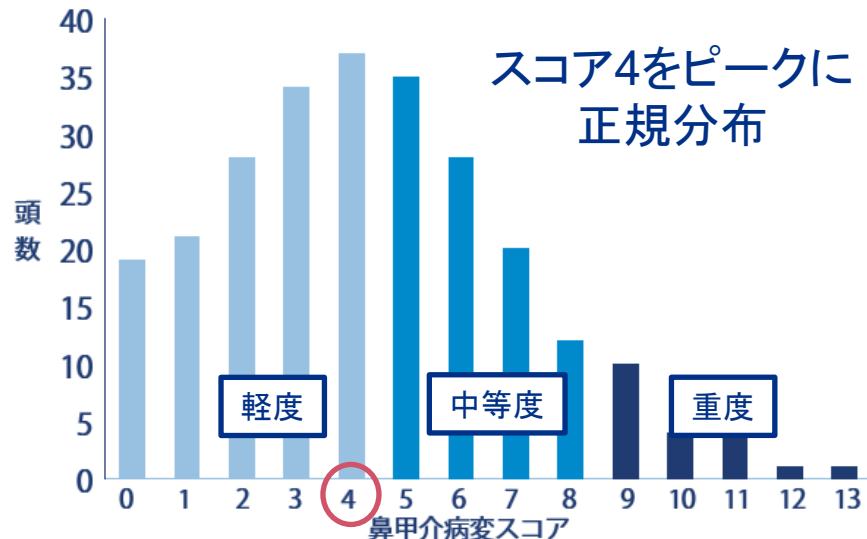


図1. 鼻甲介病変スコアの分布

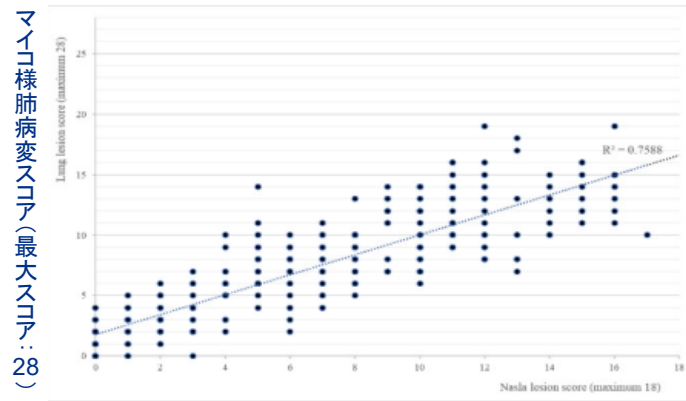
*ヨーロッパ薬局方における鼻甲介病変のスコアで、0~4を軽度、5~8を中等度、8以上を重度とした。

Wu, MH et al. Distribution of Nasal Turbinate Lesion Scores and Comparison of the Efficacy of Swine Atrophic Rhinitis Vaccines in Japan. APVS2023

肺病変との関連性

- 15農場から各20頭を無作為に選出(合計300頭)
- 全てARワクチン投与農場
- AIダイアグノスで検査を実施
鼻甲介病変
肺病変

鼻甲介病変の程度	軽度	中程度	重度
頭数	120	74	106
鼻甲介病変スコア	1.38 ± 1.42	6.55 ± 1.12	11.85 ± 2.20
肺病変スコア	2.59 ± 2.01	$7.65 \pm 2.24^{**}$	$11.57 \pm 2.89^{**}$



鼻甲介病変スコア(最大スコア: 18)

SangWon, S et al. Monitoring of Atrophic Rhinitis and Lung Lesion Scores in Slaughtered Pigs from 15 Farms. APVS 2019

本日のメッセージ

養豚業にも機械化や最新機器が次々と登場、少人数化や抗生剤規制に向けた対策を

皮内無針投与によるPRRSワクチンの新たな可能性

AIを用いてブレの少ないモニタリングを行い、バランスのよい疾病対策を

HIPRA

Building Immunity
for a Healthier World