

総説

SPF 豚の管理と施設の諸問題

波岡茂郎* 柏崎 守**

はじめに

私どもは、10年ほど前から SPF あるいはノトバイオート (gnotobiot) 豚について種々検討してきたが、その目的の主流を実験動物と畜産目的においてきた。今回は畜産目的にも触れつつ、主として研究用 SPF 豚とノトバイオート豚にしぼって、その概要について述べる。

世の中は、徐々に研究用動物をも食糧として食べる発想も出るようになってきたが、私どもは今日ほど価値観の転換、それとサイエンスの研究方法の進展の発想の転換というものを強く迫られている時代はないのではないかと考える。私どもが SPF 豚の開発に着手したころには種々の反論があり、とくに畜産側から豚の SPF 化が弱いものを作るので問題にならないとか、あるいは疾病排除自体に難色があるなどの指適がなされたが、何故にこのような発想がなされたのか不思議である。しかし、このように論ずる人たちが、人間の疾病予防については全く違った見方をするのである。例えば、豚の60~80%は流行性肺炎 (SEP) に、また50~60%が萎縮性鼻炎 (AR) に罹患しており、これは人に例えれば日本人の80%が結核患者なのだということであり、SPF に反対する人々もこの状態でよいとは決して考えないのである。

私どもは、豚は蛋白製造マシンと考えるからマシンが最大の能力を発揮するには常に正常でなくてはならないし、正常なものについて研究しなければならない。SPF 豚は、特定の病気がない豚なのであって、まわりに病気が多いからそれでよいという議論は成り立たない。こ

のことを認めないことは、例えてみればたまたま結核でない人に対し、結核に感染したほうが、抵抗力が強くなるように考えるようなものである。ヒトと家畜とで発想の仕方が違うということは、栄養学に例をとるならばヒトでは健康人を対象にした栄養学でなければならぬと考える一方、家畜については病畜の栄養学に甘んじてよいということなのであって、このような矛盾は取り去らなくてはならない。

SPF 豚の研究利用

すでにデンマークを中心に精力的に SPE 豚が利用され、ハイブリッドの種豚には SPF 豚を使って後代検定を行い、これにより改良は10年から3年程度に短縮されるとともに、供試頭数も少なくすむようになってきている。このように、SPF 豚は実験動物であるとともに、直接畜産業に対して経済性を高めるということで貢献しているのである。これに反して、わが国には SPF 豚を実験動物として採用することに難色を示す向きがある。その第一は、コンベンショナル (conventional) 豚が病気がちなので、SPF 豚についての飼養試験成績ではうまくあてはまらず、一般的な基準にならないであろうとする発想である。今や実験的畜産にしろ、畜産業であるにせよ、これほど強く二者択一をせまられている段階はないのではなからうかと考える。医学、獣医学、生物学などの研究に用いられる小動物の実験動物は、もはや近系の動物を用い、SPF 化したものやノトバイオートを用いるのが常識となっている。したがって、豚はコンベンショナルなので、実験動物として

* 北海道大学獣医学部

** 農林省家畜衛生試験場

SPF 豚を用いることは実情に合わないなどという思考の錯誤は考え直していかなければならない。

日本の畜産は、飼料原料を輸入し、豚というマシンに食わせて良質の蛋白質に加工するという加工産業なのであって、この見地からも発想の転換をしていかなければならないと考える。飼料となるトウモロコシ、マイロなどの大部分を海外に依存していることや、カタクチイワシなどの動物性飼料が入手困難になりつつあることなどを考え合わせると、これからは代用飼料が必要になると同時に、飼料要求率を低くすること、すなわち“無駄食い”をなくすことを考えねばならない。一方、SPF 豚は医・薬の研究だけでなく、生産性の向上をもたらす研究にも広く利用されなければならない。それは、従来のコンベンショナル豚では未知の因子に災いされ、成績の読みを困難なものにし、そのため多数例を実験に使用しなくてはならなかったのであるが、SPF 豚を試験に使用すると、その成績は少数例の実験でも確実なものを得られるという利点をもつのである。

以上のように、医学研究に用いられる豚はもちろんのこと、畜産プロパーの実験動物という意味からも、研究に用いられる豚は SPF 豚でなければならず、かつ SPF 豚を畜産という企業から切り離して論ずることは大変むずかしい。

SPF 豚の作出と飼育

SPF およびノトバイオット豚の作出について、私どもが過去10年に歩んできたことをのべてみたいが、その当時はそれらを作成するのに膨大な経費がかかるということが常識になっていた。しかし、試行錯誤をくり返してきた結果、現在ではきわめて簡単にしかもどこでもジャームフリー (germfree) の豚を作成できるようになった。さらに、胎子の摘出方法にしても子宮切断術から帝王切開術に変わり、母豚を生存させるという考え方になってきている。SPF・ノトバイオット豚の生産施設としては、農林省家畜衛生試験場に設置されているよ

うなものもはや必要とせず、簡単なビニールの袋を母豚の腹部に接着しさえすれば、帝王切開によって胎子を受菌的に摘出することができる。摘出された子豚の飼育方法としては二つの方法がある。その一つは、ジャームフリーの環境で飼う方法で、この場合は手術後から一切外界の空気に触れさせることなくビニールアイソレーターに移して無菌飼育を行う。このような飼育方法は、感染実験などの基礎研究に必要であるが、畜産目的には不要である。他の一つは、清浄な飼育室に摘出子豚を運入して、1頭ずつ人の未熟児を育てるように隔離哺育箱に入れて飼育し、2週齢以上になるとオープンペンに移して群飼する方法で、畜産目的ではこの方法がとられる。

飼育環境における温度は25°C、また湿度は50%に調節されているが、アイソレーター内の温度は3日齢まで35°Cに保ち、それ以後は徐々に温度を下げていく。子豚には無菌人工乳が与えられるが、現在使用されているものは母乳に比較していささか劣る。とくにカロリーが低く、蛋白質と脂肪の含有量も低く、ただ多いのは炭水化物のみである。組成は牛乳、鶏卵、デキストロース、ビタミン、ミネラル、寒天などが使用されているが、いずれにせよ母乳に近い人工乳に改良されることが望まれている。

人工乳は2~3週齢まで与え、それ以後は固形あるいは粉状の飼料に切り換える。ここで、市販飼料中の大腸菌を調べた成績をみると、ペレット製品では大腸菌陰性のものが大部分を占め、たとえ大腸菌が認められたとしてもその菌数はきわめて少ない。これに対し、マッシュ製品では大腸菌陽性のものがほとんどで、しかもその菌数も平均1,000コ以上とすこぶる多い。このことは飼料のペレット化が同時に滅菌効果のあることを示している。したがって、飼料のペレット化は飼料の規制方法として有意義であるが、離乳時にペレットを使用するとマッシュの場合に比べて食いつきが悪く、豚が小さい時は考えねばならない問題である。

子宮切断術または帝王切開術によって得られた SPF 子豚を前述した人工乳で育てると、そ

の成長は自然分娩された子豚の場合に比べてかなり遅れ、例えば生時体重が2倍になるのに約2週間を必要とする。しかし、35日齢以降では液体人工乳から固型飼料へ切り換えられることにより、体重の伸びは好転する。

SPF 豚の輸送には、農林省家畜衛生試験場や千葉県養豚試験場にあるような完全装備の専用輸送車が用いられることもあるが、普段豚を運んだことのないトラックに幌をつけ、床にチップをひいて用いてもまず汚染の心配はないと思われる。また、小さな豚を2〜3頭程度運ぶのであれば、換気装置をつけたボックスを使用すればよい。

さて、農林省家畜衛生試験場における1965〜1971年までのノトバイオートおよび SPF 豚の生産状況をみると、供試母豚は127頭で、摘出子豚頭数は1,358頭であった。このうち、3週齢までに死亡した頭数は55頭(4.1%)、奇形、黒子などは47頭(3.5%)となっており、技術的にはほぼ安定しているといえよう。また、他のデータ(1966〜1969年)をみると、畜産目的の場合はランドレース、ラージホワイト、ハンプシャー種などの純粋種が供試され、母豚の平均体重は240kg、産歴は3産目のものが大部分

であった。摘出子豚数は742頭、また1腹平均11.6頭で、死亡率では手術時5.5%、摘出後3.8%となっている。この場合、子宮切断術に立ち合う人員は約7、8名で、手術は約20分で終了する。しかし、子宮切断術ではそのつど母豚を犠牲にしなければならず、とくに畜産目的においては優良な母豚が供試されるので、この場合には帝王切開術のほうが好都合であることが多い。いずれにせよ、作出技術は完成しているので、子宮切断術か帝王切開術かの選択は、手術の時間を短縮するか、母豚を生存させるかの選択にかかっているといえよう。

SPF 豚は規制環境下で、アイソレーターおよびオープンペンを使用して飼育するが、189頭を飼育した成績についてみると、36日齢までに26頭が死亡(13.8%)し、生存率は86.2%であった。死亡は3週齢までが多く、その主な原因はほとんどが臍や足の傷から菌が侵入して敗血症になったもので、検出される菌の大部分は大腸菌で、その他の菌種としてプロテウス、クレブシエラ、腸球菌などが若干みられた。死んだものの病理所見は急性敗血症、線維索性腹膜炎、化膿性脳炎、心外膜炎などとなっている。

表 1 HPCD 豚の微生物検定要領

検定分担	供 試 部 位													検 定 内 容	
	血清	肺	肺門リンパ節	脳	肝	脾	腎	心血	胃内容	空腸内容	結腸内容	腸間膜リンパ	甲介骨		肩胛
細菌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	一般細菌 Mycoplasma 血清反応(レプトスピラ、ブルセラなど)
ウイルス	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	豚コレラ、TGE 日本脳炎 エンテロウイルス SEP HVJ、インフルエンザ
寄生虫	○										○				トキソプラズマ 内部寄生虫卵
病理		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	病理組織

注) 子宮切断によって得られた SPF 豚は初乳を与えることなく、人工乳で飼育するので、これをとくに HPCD 豚 (Hysterectomy Produced Colostrum Deprived piglet) とよぶ。

SPF 豚の微生物検定

私どもは、SPF 豚についてその定義および規制を行う必要があり、これを保証するために微生物検定を行っているが、その項目は表1に示したとおりである。なお、畜産目的では豚コレラ、日本脳炎などはワクチネーションを行っているので、これらの疾病については問題ない。また、肉眼的所見で判断できない場合は病理切片で検討することになっている。

つぎに、SPF 豚と対照豚（コンベンショナル）との腸内菌叢を比較すると、SPF 用アイソレーター内のものでも1日目から大腸菌、マイクロコッカス、バクテロイデスなどヒトから移行したと思われる菌が定着することが多いが対照豚とのフローラの違いは明瞭である。SPF 豚の排泄物中の菌を経時的にみると、3日目において菌が全く検出されない例もあるが、*B.cereus*, *B.licheniformis*, *Micrococcus* などがぱらぱらと出現し、6日目には大腸菌が侵入し、9日目にはほとんどの菌が出揃うが、先の *B.licheniformis* などは追い出されて腸管に定着せず、2週目ごろで *E.coli* が定着することになる。このように、生体は菌の感作を受け

ることにより、免疫グロブリン (IgM, IgA, IgG) が産生され抵抗性に関する限りコンベンショナル豚と変わらない状態になる。規制環境下で飼育された3週齢以内の SPF 豚の保有する菌種は、大腸菌, *Enterobacter*, *Bacteroides*, 腸球菌などである。

アイソレーターで4週齢まで飼育した豚を農場に出すと、初めに大腸菌と *Lactobacillus* (乳酸菌, 人工的に定着させた) が主体であったものが、他の一般細菌 (非病原菌) を持つようになり、SPF 豚のフローラはもはやコンベンショナル豚のそれと原則として変わりなくなる。

つぎに、SPF 豚の血清分画をみると、初乳を与えていない生れたての SPF 豚にはグロブリンがない。したがって、試験目的によって異なるが、初期の注意としてはグロブリンやプラズマを補結してやることもよい。これを径口的に与える場合、摘出後24時間以内がよく、それ以後に与えてもグロブリンの腸管からの吸収はきわめて悪い。このような処置を行うと、感染事故が少なくなり、生存率は向上する。

実験動物としての SPF 豚についての微生物検定要領は表2に示すとおりである。なお、畜産目的の SPF 豚農場における微生物検定は個

表2 SPF 豚微生物検定要領

疾病および微生物	検 査 法					ワクチン接種
	臨床所見	剖見所見 組織所見	血清反応*	虫卵検査	細菌培養	
豚 コ レ ラ	○	○				○
T G E	○		○			
H V J			○			
豚インフルエンザ			○			
S E P		○				
A R	○	○				
豚 丹 毒	○				○	○
サルモネラ症			○		○	
豚 赤 痢	○				○	
ブラセラ症	○				○	
レプトスピラ症			○			
滲出性皮膚炎			○			
肺 虫	○					
回 虫		○		○		
トキソプラズマ		○	○			

*疑わしいものについてのみ行なう。

々の豚を対象としないで、豚集団を対象として行われる。これについてはすでに紹介してあるので、ここでは省略する（波岡茂郎：SPF豚の作出とその飼養環境、畜産の研究、26巻1, 2号, 1972年を参照されたい）。畜産目的としてのSPF豚のSPには、SEP, AR, 豚赤痢およびトキソプラズマなどがあげられるが、これら疾病の不在であることが要求される。しかし、豚の病気はこれら疾病に限られたものではなく、必要に応じて他の病気が出た場合にも淘汰することになる。

以上は豚について述べてきたが、私どもは2, 3年前から牛についても帝王切開術によって子牛を無菌的に摘出しているので、それについても若干紹介しておこう。その方法は豚の場合と原則的には同じで、母牛の横腹に手術用ビニールアイソレーターを外科用接着剤で装置し、皮膚とビニール間にヨードチンキを流し込んで消毒した後、ビニールごと切開し、胎子を取り出す。摘出された子牛は、さらにスリーブを通して飼育用アイソレーターに移して飼育する。ノトバイオート牛の作出目的は、現在主として

子牛の育成中に多発する下痢や肺炎に関するウイルスと細菌との関係を解明するのに利用されているが、将来はさらに広範に利用されることになる。このように、牛の例でも比較的簡単にどこでも確実に無菌動物を作出できるのであって、このことは豚の場合と同様である。デンマークなどでは、帝王切開して得た子豚をドラムカンを利用して飼育しており、またアメリカでは使い捨てのダンボールでできたアイレーターを使用しているところもある。

以上、私どもがどのようにしてSPFおよびノトバイオート豚を作出してきたかを述べてみたが、問題点は第1に子宮切断術から、簡単にどこでも作出可能で、これといった施設もいらず技術的にも確実な方法で、しかも母豚が犠牲にならない帝王切開術に切り換えていくこと。第2に現在の人工乳は母乳に比べかなり劣っており、これを改良していくこと。第3に畜産目的には人工乳にグロブリンやプラズマを添加して感染に対する抵抗性をつけたほうがよいであろうと考えている。