



マレック病ウイルス

著作権 2017年 Aviagen、無断複写・転載を禁じる。



Isabel M. Gimeno
College of Veterinary Medicine
North Carolina State University

Dr. Isabel Gimenoは、スペインのUniversidad Complutense de Madridから獣医学士（1995）、修士（1996）、PhD（1999）の学位を受けた。彼女は2002年以来、アメリカ家禽獣医学会の会員である。彼女は、スペインのCentro de Investigacion en Sanidad Animal（CISA）と米国ミシガン州イーストランシングのUSDA-ARS家禽疾病および腫瘍研究所（ADOL）でポストドク研究を行った。彼女は現在、ノースカロライナ州立大学獣医学部の准教授であり、1994年以来、主な研究分野はマレック病の病因学、診断、予防である。彼女は45の総説、5冊の本の章（チャプター）及びそれ以外に60以上の研究発表を執筆または共同執筆し、様々な国で40回以上の招待講演を行っている。彼女は、専門的なキャリアを通して、マレック病の診断と予防戦略を提供し家禽産業を支援してきた。

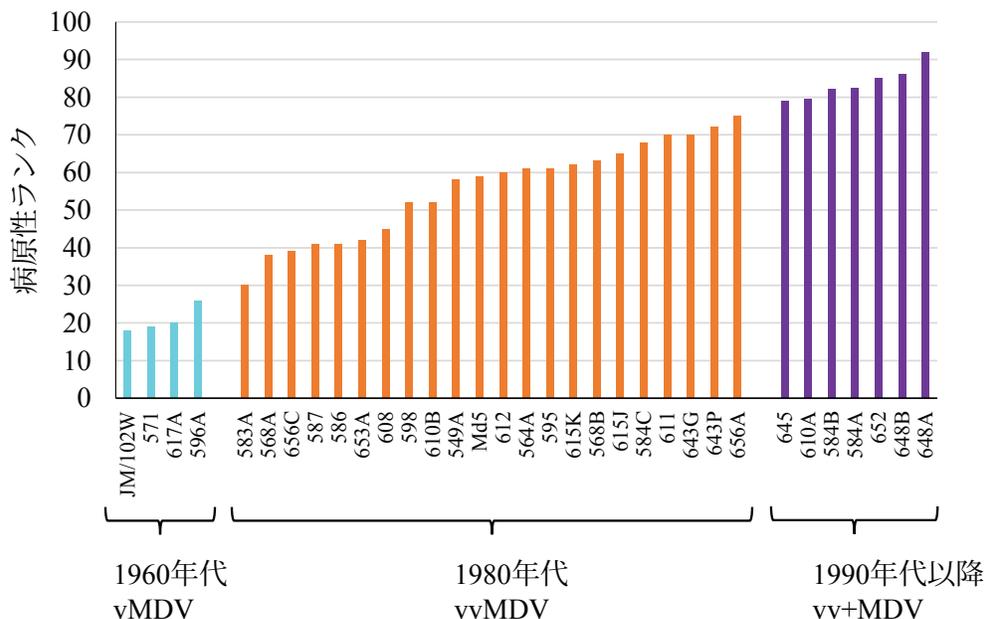
- マレック病 (MD) は、野外ウイルス株が継続的に進化し、次第に病原性の強い株が出現してきているために、世界中の家禽産業にとって依然として問題の病気である。
- 新たに出現したマレック病ウイルス (MDV) は、ワクチン免疫に打ち勝ち、免疫抑制が強い。
- MD腫瘍の発生を抑制するためには、適切なバイオセキュリティを実践して農場におけるMDVの攻撃を遅らせることと、最適なワクチン接種プログラムで確実にワクチン接種を行う必要がある。
- ワクチンは細胞随伴性の特性を持つため、ワクチン接種のマネージメントが複雑であり、特別な訓練と継続的なモニタリングが必要である。モニタリングは、孵化場で定期的にワクチンの保管およびワクチン調製・接種手順を検証し、専門の研究室でMDワクチンの力価を測定し、1週齢で羽包におけるワクチンの複製を調べることによって行うことができる。
- MDが発生した場合、多くの検査を行い、疫学的、臨床的および病理学的データを考慮に入れて診断をしなければならない。診断は農場ではできないことが多く、確定するためにはさまざまな検査技術を用いなければならない。病理組織学、リアルタイムPCR、および免疫組織化学は、最も有用な技術である。
- MDの確定診断に加えて、原因を特定することも重要である。ワクチン接種工程の検証、野外攻撃の有無を知ること、予防策の評価、および病原型を知ることが、すべて可能で診断に役立つツールである。
- vv + MDVの免疫抑制能力 (MDV-IS) は、他の疾病に対する細胞性免疫応答をなくすることがあるので、大きな懸念材料である。MDV-ISは、リンパ器官の萎縮および/または腫瘍がなくても起こることがあるので、診断が困難である。またMDV誘発腫瘍に対して非常に有効なワクチン接種は、必ずしも最近のMDV-ISを防ぐとは限らないので、予防が難しい。MDV-ISを予防することは、将来的に家禽業界にとって大きな課題のひとつになるであろう。MDに関する重要なポイントを表9に要約する。
- **マレック病発症のあらゆる調査をした後、最も効果的なワクチンまたはワクチンの組み合わせを選択することが最も重要である。**

マレック病 (MD) は、ヘルペスウイルスであるマレック病ウイルス (MDV) によって誘発される鶏のリンパ球増殖性疾患である。MDは、適切な予防方法を採らないと経済的な被害がでるため、家禽業界にとって大きな脅威である。MDは、1968年以来、ワクチン接種によってうまくコントロールされてきている (11,36)。しかし、MDVは病原性が強くなるように進化しており、新しく出現したウイルスはワクチン免疫を破壊することができるだけでなく、非常に免疫抑制力も強い。この技術報告では、ブロイラー種鶏におけるMDの診断と予防に関連する、病気のこれらの側面をレビューする。

MDは1907年にJosef Marekによって最初に報告されて以来進化している (27)。当初、MDは、老鶏に影響を及ぼし、死亡率が高くない末梢神経の炎症を特徴とする多発性神経炎として記載されていた。1960年代、家禽産業が発展し、より集約的になるにつれて、MDは世界的な問題となった。前からある炎症性疾患に代わって、末梢神経だけでなく内臓と皮膚の腫瘍 (リンパ腫) の発生が特徴であった。さらに、若いトリに影響を及ぼし、死亡率が非常に高いこともあった。私たちが今日知っているように、養鶏産業はMDの適切な予防なしには発展できなかったかもしれない。米国では、市場に導入された最初のワクチンは、1970年に七面鳥ヘルペスウイルス (HVT) であった (36)。HVTは成功し、10年以上にわたりMDをコントロールできていた。しかし、1980年代にHVTワクチン接種した鶏にMDの発症が始まり、新しいワクチン (HVT + SB-1) が導入された (7,33,37)。この新しいワクチンは、血清型2の MDV SB-1株と一緒にHVTを接種した場合に生じる相乗防御作用が基になっていた。1990年代には、HVT + SB-1ワクチンを接種した鶏にもMDが発症し、CVI988 (リスペンズ) 株が導入された (30,38)。世界の他の地域 (ヨーロッパなど) では、1972年にリスペンズが導入され、その後も (許可されたところでは) 単独で、またはHVTまたはHVT + SB-1と組み合わせて継続的に使用されている。今日では、MDは、ワクチン接種された鶏に起こる神経、皮膚および内臓におけるリンパ腫の発症によって特徴づけられる。腫瘍に加えて、MDVによる感染は、様々な非腫瘍性症候群 (神経学的、眼球学的、血管性および、なかでも最も重要な免疫抑制) を誘導する。

MDが多く発生するようになった主要な要因のひとつは、原因病原体であるMDVがより強毒になるように進化しているからである。Witter (39) は、1960年から1997年の間に分離された35種類のMDV株の病原性を評価した。MDV分離株のワクチン免疫を破壊する能力に基づく病原型分析法が開発され、ウイルスは100が最も高い病原性であるように、0から100までランク付けされた。図1aは、この研究の結果を示し、1960年代の分離株は強毒マレック病ウイルス (vMDV) であり、1980年代の分離株は病原性が強くなった超強毒マレック病ウイルス (vvMDV) であり、1990年代の分離株は最も病原性が強い超強毒プラス・マレック病ウイルス (vv + MDV) であることを明らかにした。

図 1a：MDVの進化

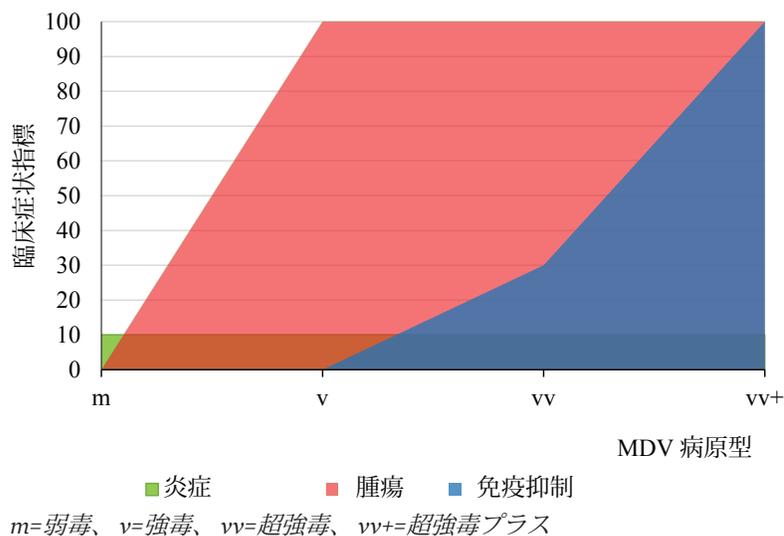


v=強毒、vv=超強毒、vv+=超強毒プラスvery virulent plus

出典: R.L. Witter. Increased virulence of Marek's disease virus field isolates. Avian Diseases, 41:149-63, 1997.

MDVはワクチン免疫を破壊すること以外に異なる特性を獲得した。1960年代以前に発生したウイルスは、弱毒毒マレック病ウイルス (mMDV) であった。これらのウイルスは腫瘍を誘導することができず、中程度の炎症しか誘導することができなかった。mMDVがvMDVに進化するにつれて、ウイルスは腫瘍を誘導する能力を獲得した。ウイルスが獲得した最新の特性は、免疫抑制を引き起こす能力である (図1b)。そしてそれはvvMDVから始まったが、vv+MDVで更に強くなった。

図 1b：MDにおけるMDV進化の結果



MDV誘発免疫抑制 (MDV-IS) は非常に複雑で、現場での診断が難しく (リンパ系萎縮または腫瘍がなくても起こることがある)、予防は困難である。MDV誘発腫瘍に対して効果的に防御するワクチン接種プログラムは、免疫応答の調節不全を起こす最近のMDV-ISを常に予防するとは限らない。MDV誘発免疫抑制は、生産成績 (18,24)、他の疾病 (5,6,14,24,26,28,29,31) に対するワクチン接種プログラムの有効性 (5, 6, 14, 24, 26, 28, 29, 31)、斃死率、そして腫瘍によらない死亡に悪影響を及ぼすことがある。

MDVはユニークなウイルスである。表1はMDの診断と予防に重要な意味を持つMDVの病因学、疫学、および発病についての要約である。

表1. 診断と予防を理解するためのMDV感染の重要ポイント

MDVの生物学的性状		類症鑑別のポイント	予防のポイント
病因	MDVは細胞随伴性である		ワクチン管理は複雑
	MDVは腫瘍原性 (meq) である	鶏に3週齢から腫瘍を誘発 免疫組織学による腫瘍中のmeqの検出が診断基準	血清型1株のmeqを削除することによって、非常に有効な組み換えワクチンが作られている (実験段階)
疫学	MDVは偏在する	健康な鶏も腫瘍原性MDVに感染している。腫瘍原性MDVの検出だけでは診断的価値はない	農場におけるMDVのレベルを減らすことによって感染を遅らせることが重要
	MDVはワクチン接種や病気の有無にかかわらず、感染したフケによって水平感染する		ワクチン接種は感染や伝播を防がない
発病	MDVはリンパ球で潜伏感染が成立する	潜伏感染した細胞はウイルスのコピーが非常に少ない	
	MDVは鶏のリンパ腫を誘導する	潜伏感染細胞はウイルスのコピーが多い。リアルタイムPCRは診断に使用できる リンパ腫は、CD4 + CD8-meq + であり、免疫組織化学によって診断できる	適切なワクチン接種は腫瘍発生を防ぐ
	MDVは、腫瘍がなくてもリンパ系器官を萎縮させ免疫応答を調節不全にする	MDVによる免疫抑制は診断が非常に難しい	MDVの免疫抑制は現行のワクチン接種では十分に予防できない
	MDVは神経と内臓に腫瘍を誘発する	神経の腫瘍は診断の根拠になる基準である	

MDVは細胞随伴性ヘルペスウイルスである。この特性は、MDVが免疫システムから逃れるのを助け、そして細胞随伴性であるMDワクチンのマネージメントを非常に複雑にしている。MDVは、鶏から鶏へと伝播するために非常に効率的なシステムを獲得している。MDVは、毛包上皮で活発に増殖し、**感染したフケによって環境および他の鶏に伝播する**。死んだ皮膚細胞は環境からウイルスを保護し、MDVは長期間にわたり農場で生存することができる。さらに、一旦MDVに感染した鶏は、生涯感染し続け、空気によって拡がる汚染されたフケやほこりによってウイルスを継続的に環境中に放出する。**MDに対するワクチン接種は、腫瘍の発生は防ぐが、MDVの感染や伝播は防御しないことを覚えておくことが重要である**。商業的な条件下では、すべてではないにしても、殆どの鶏はウイルスを含む空気、塵やフケを吸入することにより、生涯の早い段階でMDVに曝される。これは診断と予防にとって非常に重要である。MDVの野外株が鶏で見つかったという事実は、MDを全く発症しなくてもほとんどの鶏が感染するので診断上の価値はない。さらに、MDVの感染の日齢や時期をできるだけ遅らせるためには、適切な水洗と消毒によって農場のMDVレベルを軽減することが肝要である。また、日齢の異なる鶏群を飼育するマルチエイジの育成農場は、これらの施設では通常、感染レベルが非常に高いため、止めるべきである。

MDVはリンパ球の中で潜伏する。トリがMDに対して適切に予防された場合、MDVの野外株に曝露されても、病変を引き起こすことなくトリのリンパ球に潜伏感染が起こる。しかし、トリがMDに対して適正に免疫されていない場合、潜伏感染したリンパ球は腫瘍性になり、腫瘍ができる。MDの診断における大きな課題のひとつは、レトロウイルスによって誘導された腫瘍になったがMDVにも潜伏感染している鶏と、MDVに起因する腫瘍を持つ鶏を区別することである。換言すれば、MDVによって誘発された腫瘍と潜在的にMDVに感染した組織とを区別する必要があることである。

MDVは、鶏の免疫応答を調節不全にすることがある。それによって、重篤な免疫抑制を引き起こし、他の病気に対する鶏の免疫を危機にさらし、生存率および生産成績に悪影響を及ぼすことがある。

診断

家禽における腫瘍疾患の類症鑑別は、他の疾病の診断と大きく異なる。診断に最も重要な問題点は表2に示しているが、詳細な情報が最近レビューされている(42)。腫瘍疾患の診断は、疫学情報(日齢)、臨床症状、および肉眼的病変を考慮して、多段階アプローチで行うべきである。場合によっては、農場で適切な診断を行うのに、この情報で十分かもしれない。しかし、ほとんどの場合、診断は研究室で確定されなければならない。

表2. 腫瘍疾患の類症鑑別の問題点

MDV感染と腫瘍の発生(MD)は同義ではない。ほとんどの鶏は腫瘍原性のあるMDVに感染しているが、MDが発生することはない。
異なるウイルスが肉眼的病変の非常によく似た腫瘍を引き起こすことがある(細網内皮症ウイルス[REV]、トリ白血病ウイルス[AVL]、MDV)。
肉眼的にも顕微鏡的にもウイルスによって誘発される腫瘍と同一である自然発生腫瘍が存在する。
腫瘍と混同されることのあるいくつかの非腫瘍性疾患(すなわち、末梢神経障害、E型肝炎)が存在する。
MDV感染は、免疫抑制のような非腫瘍性症候群を起こすことがある。そしてそれは野外条件下で見つけることは非常に難しい。

MDの診断を確定する最も有用な技術は、組織病理学、リアルタイムPCR、および免疫組織化学である。病理組織学は、腫瘍細胞のタイプ(他の腫瘍タイプに対してMDはリンパ腫)および病変の分布を知る上で非常に有用である。しかしながら、多くの場合、病理組織学では診断を確定することができず、確定診断には他の技術(リアルタイムPCRおよび免疫組織化学)が必要である。腫瘍疾患の診断に使用すべき基準の概要を表3に示す。

表3. 禽におけるマレック病とその他の腫瘍性及び非腫瘍性疾患の類症鑑別

週齢	肉眼病変	類症鑑別	確定診断のための検査	
			補助診断	確定診断
<14	神経腫大	マレック病 末梢神経障害	病理組織学	リアルタイムPCR
	内臓腫瘍 +神経腫大	マレック病	ほとんどの場合必要なし	ほとんどの場合必要なし
	内臓腫瘍	マレック病 急性形質転換 レトロウイルス	病理組織学 免疫組織学	リアルタイムPCR
>14	神経腫大	マレック病 末梢神経障害 細網内皮症 (神経炎)	病理組織学	リアルタイムPCR
	内臓腫瘍 +神経腫大	マレック病 REV誘導腫瘍	病理組織学 免疫組織学	リアルタイムPCR
	内臓腫瘍	マレック病 ALV誘導腫瘍 REV誘導腫瘍	病理組織学 免疫組織学	リアルタイムPCR
	ファブリキウスの腫瘍	マレック病 ALV誘導腫瘍 REV誘導腫瘍	病理組織学 免疫組織学	リアルタイムPCR

農場での診断

週齢。MDVは3週齢という若い鶏でも腫瘍を誘発することができるが、レトロウイルス（ALVおよびREV）は腫瘍を誘発するのに、より長期間を要する（通常は14週齢以降で、時には非常に遅くなる）。

臨床症状。MDVは、レトロウイルスに感染した鶏（ALVおよびREV）では起こらない麻痺、斜頸および運動失調（図2aおよびb）などの神経症状を誘発することがある。

肉眼的病変。末梢神経の腫大（図2c&d）は、MDの最も特徴的な病変のひとつである。それに内臓の腫瘍が伴う場合MDの診断は、通常、農場で行うことができる。しかし、腫瘍の存在なしに末梢神経が腫大している場合には、採卵鶏にのみ報告されている末梢神経障害（PN）（1）とMDを区別する必要がある。

図2. MDVによって誘発された神経症状（aとb）及び末梢神経の腫大（cとd）。

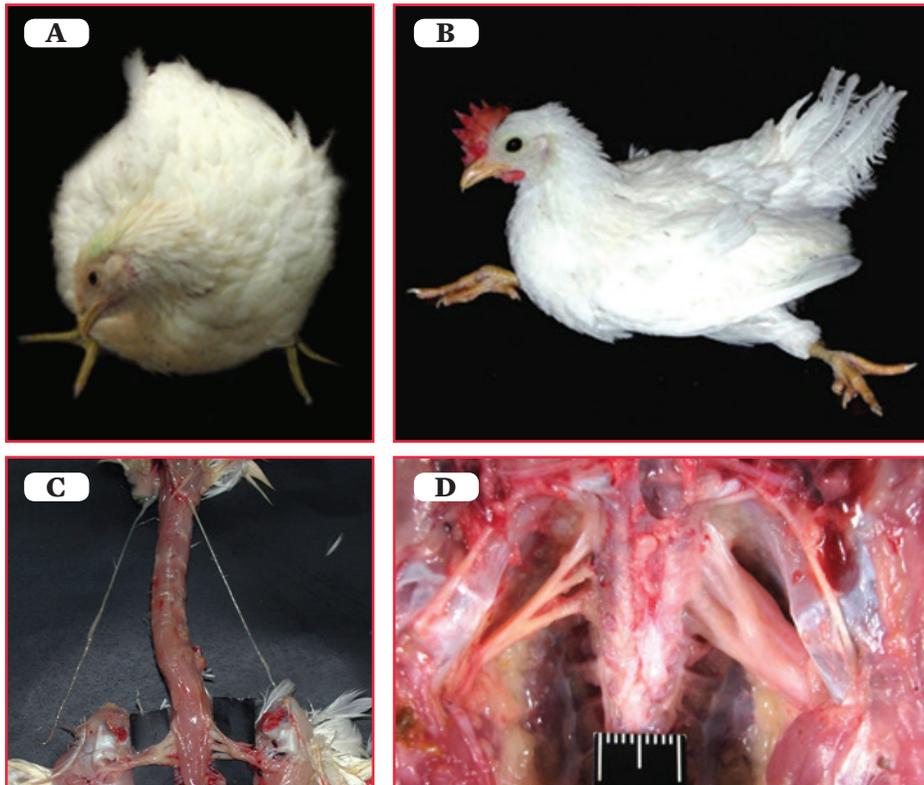
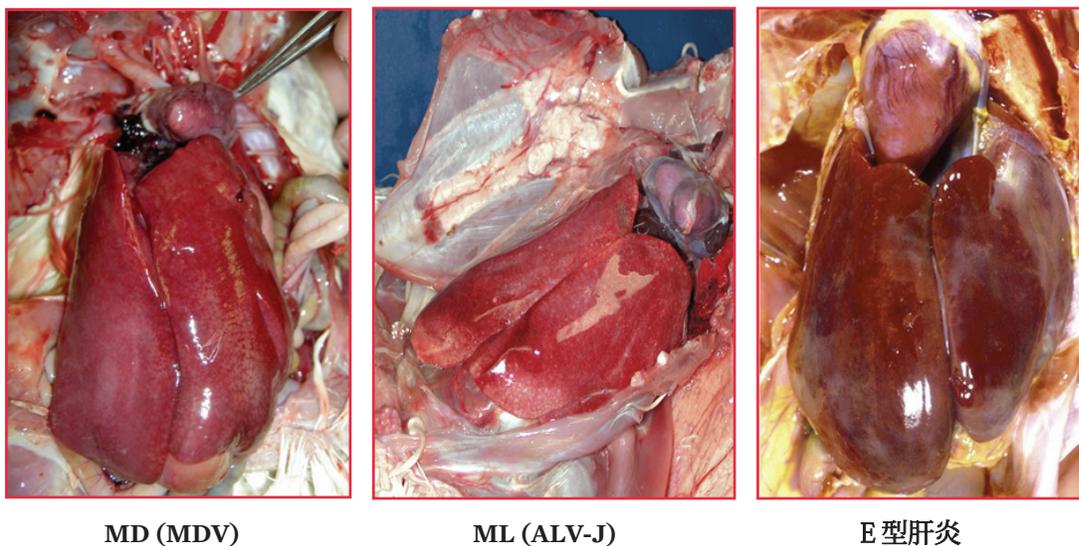


図2aと2bはI.M. Gimeno and A.R. Pandiri, *Virus-induced immunosuppression: Marek's disease virus infection and associated syndromes*. In *Immunosuppressive Diseases of Poultry*, ed I.M.Gimeno, Servet, Zaragoza, Spain.から入手。

内臓の腫瘍は、鶏のすべてのウイルス誘導性腫瘍に共通しており、類症鑑別にはあまり役立たない（図3）。肉用鶏では、MDVが神経の肉眼的腫大を伴わない内臓腫瘍のみを誘発することは珍しいことではない。この場合、診断はリアルタイムPCRまたは免疫組織化学によって確定されるべきである。さらに、E型肝炎/巨大肝臓および脾臓病（BLS）に見られる肝臓と脾臓の非腫瘍性病変は、肉眼検査では腫瘍と混同されるかもしれない。

図3. 内臓腫瘍（他の腫瘍と非腫瘍疾患の類症鑑別）。



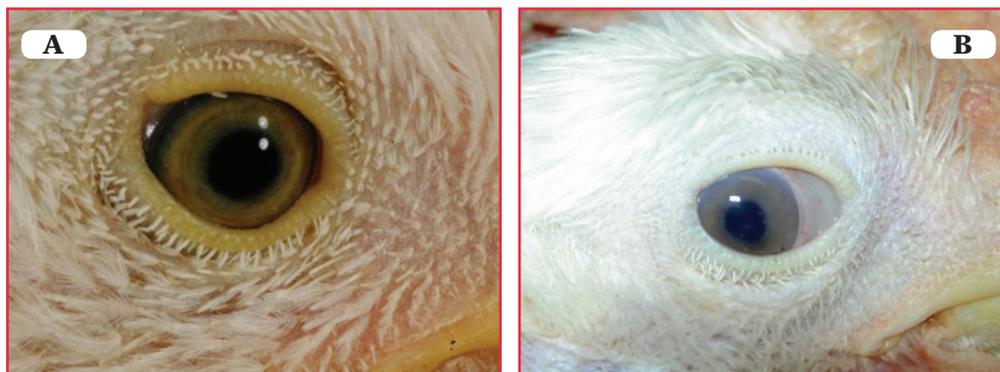
皮膚病変はMDの大きな特徴であり、診断に大きく役立つ（図4）。皮膚の最も特徴的な病変は、羽毛の生えている皮膚の結節性腫瘍である（図4a）。しかし、シャンク、鶏冠、肉垂に腫瘍が発生することもある（図4b）。「アラバマレッドレッグ（Alabama Red Leg）」という独特な病変は、肉用鶏のシャンクに起こることがある（図4c）。

図4. MDVによって起こる皮膚病変。



MDVは、目のすべての構造に障害が出た状態である全眼炎を誘発することがある（図5）。最も特徴的なのは薄い虹彩（灰色の目—右）と不規則な瞳孔である。しかしながら、MDVは、白内障、角膜の混濁、網膜の破壊、および膿疱炎を引き起こすこともある。目の病変は一般的ではないが、存在する場合は診断に役立つ。

図5. MDVによって起こった眼病変。正常な眼は左（図A）、MDVに侵された眼は右（図B）。



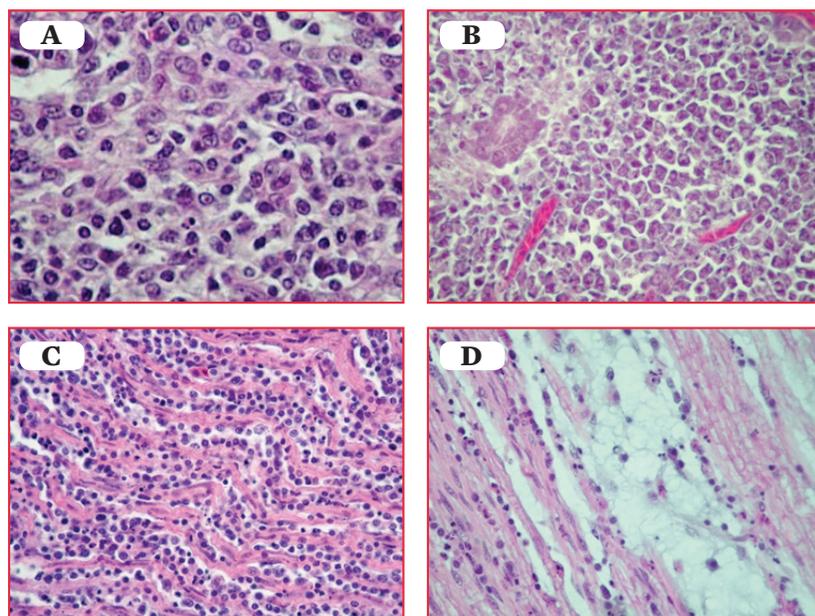
これらの画像は Cimen and Pandiri (2013). Marek's disease. In *Irrnrun osupp ressiive d iseases of po ultry*. Ed. I.M. Cimen. Ed itorial Servet, Zaragoza, Spa in ppl2 3-152から入手した。

希ではあるがMDVによってファブリキウス囊の腫瘍ができることがある。ファブリキウス囊の腫瘍が発生したときはいつでも、ウイルス学的検査用サンプルと共に病理組織学用サンプルも採取すべきである。病理組織学は、MDをレトロウイルス誘発腫瘍から区別するのに役立つであろう。ウイルス学的検査は、病変が外因性レトロウイルスによるものか、またはそれが自然発生腫瘍であるかを確認するのに役立つ。

研究室での診断

病理組織学。 サンプルは10%緩衝ホルマリン液中に、サンプルの量対ホルマリン液量が1:10になるようにして採取する。病理組織学は、病変が実際にリンパ腫であることを確認することができ、時にはMDVによって、またはレトロウイルス（ALVおよびREV）によって誘発されるリンパ腫を区別することができる。病理組織学によってMD腫瘍を確定するための主な基準は、病変の部位（末梢神経の腫瘍はMDに特徴的である）および腫瘍の異種細胞集団（**図6**）である。MD腫瘍の診断の難しさは、MDVが健康な鶏に炎症性病変を誘発し、時には腫瘍と混同されることである。これは、MDVが2つのタイプの病変を誘発するため、神経の場合に特に当てはまる：タイプA（腫瘍性でMDの確定）およびタイプB（炎症性でMDの診断に使用できない）（**図6**）。後者の場合、他の技術による確定診断が必要である。

図6. MD診断の病理組織学（A：異種の細胞集団により構成される典型的なMD腫瘍；B：同種細胞集団を特徴とするALVによって誘導される腫瘍；C：MDVによって引き起こされたタイプA病変（腫瘍）；D：MDVによって神経に引き起こされたタイプB病変（水腫およびプラズマ細胞浸潤）。



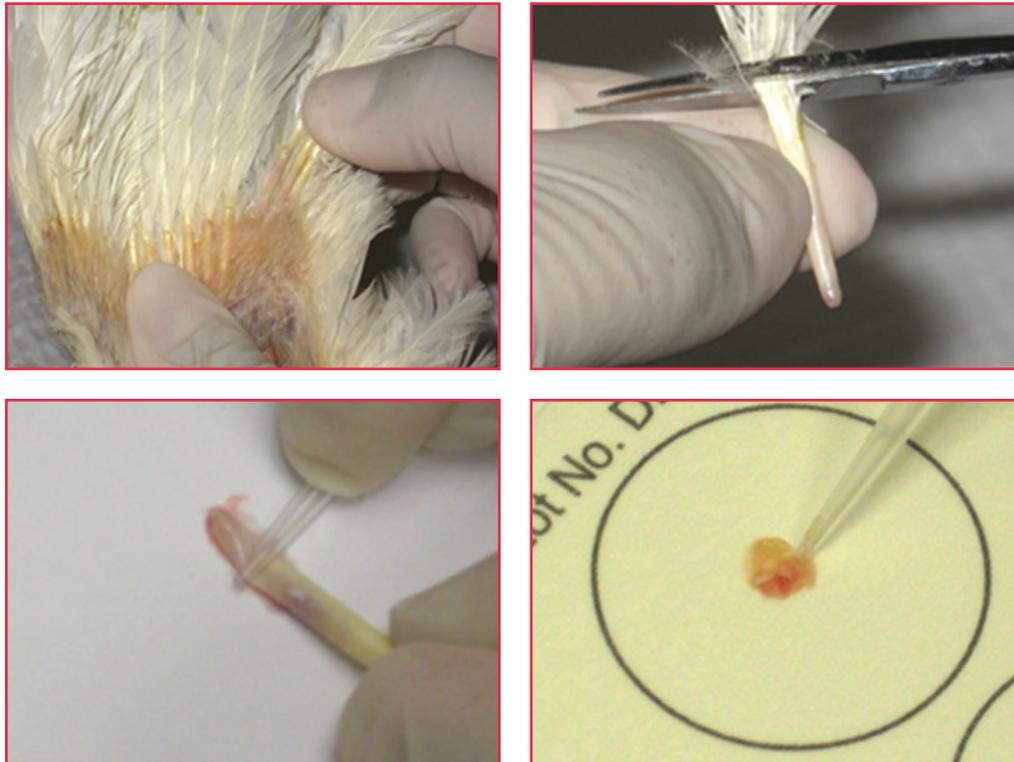
ファブリキウス囊の腫瘍の病理組織は、MDと他の病因の腫瘍を区別するのに非常に有用である。MDVは濾胞間腫瘍を引き起こすが、レトロウイルスおよび自然発生腫瘍は濾胞内腫瘍である。**外因性レトロウイルス（ALVおよびREV）と自然発生腫瘍によって誘発されるファブリキウス囊の病変を区別することは不可能であるため、濾胞内腫瘍の場合にはさらにウイルス学的に確定が必要である。**

病理組織だけによる家禽腫瘍疾患の診断は複雑であり、必ずしも常に可能ではない。すべてが揃ったセットサンプル（眼、ファブリキウス囊、末梢神経、皮膚、内臓器官など）を家禽腫瘍疾患の経験豊かな診断研究室に提出することは非常に重要である。

免疫組織化学（IHC）。 腫瘍細胞の表現型は、免疫組織検査によって評価することができ、診断を助けることができる。MD腫瘍は、T細胞マーカー（CD3）に対して陽性である。さらに、それらはCD4+ CD8- およびmeq+である。対照的に、レトロウイルスによって誘発される腫瘍および自然発生腫瘍は、B細胞マーカー（IgM）に対して陽性であり、T細胞マーカーまたはMDVオンコジーンmeqについては陰性である。ほとんどの細胞マーカーは、パラフィン固定サンプルではうまく機能せず、液体窒素中で凍結されたサンプルが必要である。

リアルタイムPCR。腫瘍におけるMDVゲノムの定量化はMDの有効な診断基準である。MDVによって誘発される腫瘍には、多数のMDVのDNAコピーがある。対照的に、MDVに潜伏感染していてレトロウイルスまたは自然発生によって誘発された腫瘍は、MDVのDNAの量が非常に少ない。リアルタイムPCRによるMDの診断は、腫瘍、神経、羽包、および血液を用いて行うことができる(13)。サンプルは-70℃で凍結したまま保存することも、FTA®カードで採取することもできる。FTA®で羽包からサンプルをどのように収集するかの詳細を図7に示す(画像は<http://www.aaap.info/frequently-asked-questions-on-viral-tumor-diseases>から入手)。特に、血液および羽包サンプルは、鶏が臨床症状または病変を発症する前に、早ければ3週齢でMDの早期診断に使用することができる(13,16)。

図7. IHCとリアルタイムPCR用サンプルの採取。



ウイルスの分離/レトロウイルスの同定。健康な鶏でも、通常、腫瘍原性のあるウイルスに感染しているので、MDVの分離に診断的価値はない。しかし、それは、病原型分類検査を実施する必要がある場合には必要なステップである。MDVの分離は、末梢血白血球(バフィーコート)、脾細胞および腫瘍から行うことができる。MDVが複製できるように、細胞は生存している必要がある。脾臓および腫瘍サンプルは、鶏の安楽死後、直ちに処理する必要がある。細胞は、ジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて、液体窒素中で脾臓および腫瘍の臓器を凍結させることができる。脾臓および腫瘍の細胞懸濁液は、ジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて液体窒素中で凍結することができる。凍結した細胞懸濁液は、ドライアイスで診断室に輸送することができる。血液サンプルは、一晩冷蔵して診断ラボに送ることができる。あるいは、バフィーコートを単離し、DMSO中で凍結させ、ドライアイス中で凍結して輸送することができる。

外因性ALVまたは感染性REVの存在を確認するためには、ほとんどの場合、レトロウイルスの分離と性状解析が必要である。ALVとREVは、新鮮な組織、血漿または血清から分離することができる。サンプルは-70℃(-94°F)で保存できる。ウイルスの分離は感染を確認するが、腫瘍の発生に対するそれらの役割を示すにはさらなる試験が必要である。市販の鶏種のほとんどは外因性レトロウイルスフリーであるので、そのようなフロックでの外因性レトロウイルスの検出は脅威になる。

レトロウイルスを検出するための核酸ベースの技術。 外因性ALVまたはREVによって誘発されるリンパ腫、あるいは自然発生リンパ腫を区別する最も良い方法は、分子技術を用いてクローン挿入およびc-myc変化を実証することである。しかしながら、今のところレトロウイルス検出のための最も一般的な分子診断ツールは、REVのプロウイルスDNAおよびいくつかの異なるALVサブグループ（1,16,17）を証明するDNAサンプルの標準的定性PCR検査である。腫瘍サンプルは-70℃で凍結したまま保存することもFTA*カードで採取することもできる。

血清学。 MDVまたはレトロウイルスに対する血清抗体を検出するために、いくつかの血清検査を用いることができる。商用鶏群におけるMDV特異抗体の血清学的試験は、全ての鶏群が孵化時にワクチン接種されているか、病原性MDVに曝露されているので、価値は限定されている。血清学的試験は、特に外因性レトロウイルスフリーであることが知られている商用鶏群において、レトロウイルスの診断に役立つ価値がある。

予防

バイオセキュリティ、育種、ワクチン接種はMD予防の3つの主要なポイントであり、病気の適切な予防のためにそれらを最適化することが不可欠である。**バイオセキュリティの最も重要な分野は、野外MDVの暴露と感染を可能な限り遅らせることである。** ワクチンは適切な防御を誘導するまでに5-7日かかるので、十分に防御できるようになるまで、鶏がウイルスに暴露されて感染しないことが非常に重要である。空舎期間中の水洗消毒、訪問制限、シャワー、単一週齢鶏群、老鶏のいる農場や近隣の農場からの風によって運ばれる塵埃との接触を避けるなど、適切なバイオセキュリティを実施して早期感染を遅らせるべきである。

育種は、MDの予防のために開発された最初の方法であった。1962年（12）以来、ある種のMHC-ハプロタイプの変種は、トリがMDにかかることに対する抵抗力を高めることが知られている。それ以来MD抗病性は育種会社の選抜項目となってきている。さらに、MD抗病性に関与するゲノムの他の領域を同定するための多くの研究が行われており、この分野の知識は急速に拡大している（9,10）。

ワクチン接種は1968年以来、MDに対する防御の基礎となっている。細胞随伴性であるというMDワクチンの特性のため、ワクチンの管理やワクチン接種プロセスは複雑でデリケートな仕事である。さらに、ワクチン接種プログラムを作るには、ワクチンタイプ、ワクチン接種量、ワクチン接種の日齢/ルート、およびワクチン1回接種対再ワクチン接種、など考慮すべきいくつかの分野がある。

ワクチンの種類。 MDワクチンの分類を表4に要約する。

表4. MDワクチンの分類

基準	種類	解説
血清型	1	細胞培養での連続継代（従来法）または遺伝子操作（組換え）により弱毒化された血清型1のMDV株。CVI988株またはリスペンスは、最も広く使用される血清型1のMDワクチンである。血清型1の組換えMDVワクチンはまだ実験段階にある。
	2	血清型2のMDV株は、鶏から分離されたウイルスで、元から非腫瘍原性株（すなわちSB-1および301B）である。血清型3ワクチンと組み合わせて2価、または血清型1および3ワクチンと組み合わせて3価ワクチンとして使用される。それだけで使用するとMDVを防御せず、単独で使用されることはない。
	3	血清型3のMDV株は、七面鳥（通常、七面鳥ヘルペスウイルスまたはHVTと呼ばれる）から分離されたウイルスの非腫瘍原性株である。従来のワクチンと遺伝子組み換えワクチン（rHVT）の2種類のHVTタイプが市販されている。組み換えワクチンはその他のウイルス（伝染性ファブリキウス嚢ウイルス [IBDV]、ニューカッスル病 [ND]、鳥インフルエンザ [AI]、伝染性喉頭気管炎ウイルス [ILTV]）の様々な遺伝子を保有している。
細胞随伴性特性	細胞随伴性 （液体窒素中で凍結）	従来型と組換え型両方とも、3つすべての血清型のワクチンに最も一般的に使用される。
	凍結乾燥	従来型HVTのみが市販されている。このワクチンは細胞随伴性ワクチンより防御は劣るが、液体窒素（LN2）中に保存する必要がない。
弱毒化方法	従来法	細胞培養での連続継代によって弱毒化されたワクチン、または元から非腫瘍原性であるワクチン。遺伝子操作は行われていない。
	遺伝子組み換え	遺伝的に操作されたワクチン。現在、ベクターとしてHVTを使用するいくつかの組換えワクチン（すなわち、rHVT-ILT、rHVT-IBDV、rHVT-ND、rHVT-AI）がある。

ほとんどのMDワクチンは細胞随伴性である。従来のHVTのみが細胞を含まず凍結乾燥して作ることができる。凍結乾燥されたHVTワクチンは、一般的に、小さな鶏群または低温流通体系が安心できない（そして液体窒素が利用できない）国で使用されている。しかし、凍結乾燥されたHVTによって与えられる防御は、従来の細胞随伴性（液体窒素中で凍結されたワクチン）HVTワクチンによって与えられる防御よりも低い。MDワクチンの細胞随伴性であるという特性はワクチンの管理が難しい。溶解されたワクチンの再懸濁および絶えず攪拌することが、感染細胞を均一に分布させるために重要である。メーカーの推奨に従ってワクチンを管理し調製手順を実行することが重要である。またこれらの手順を定期的に検証することが重要である。

細胞随伴性ワクチンは、様々な基準に基づいて分類することができる。血清型別では、MDワクチンは、血清型1（すなわちCVI988またはリスペンス）、血清型2（すなわちSB-1、301B）および血清型3（HVT）ワクチンに分類される。血清型1のMDワクチンがMDVの早期チャレンジに対して最も防御効果の高いワクチンである。しかしながら、血清型1のMDワクチンの使用は、いくつかの国では依然として許可されておらず、その場合、次善の防御ワクチン接種プログラムは、血清型2と3のワクチン（すなわちHVT + SB-1）の組み合わせである。血清型3 MDワクチンまたはHVTは、ブロイラーに最も広く使用されているワクチンであるが、ブロイラー種鶏において十分な防御効果を得るためには、他の血清型と組み合わせて使用しなければならない。血清型1のMDワクチンと他の血清型との間には、実験的に防御の相乗効果は見出されていないが、CVI988株はHVTまたはHVT + SB-1としばしば組み合わせられる。MDVのチャレンジの多いブロイラー育成地域では、血清型3のMDワクチンを血清型2またはリスペンスと組み合わせることが、MDに対する防御を最大にするために必要である。

ワクチンは、従来型と遺伝子組み換えワクチンに分類することもできる。従来のワクチンは、遺伝子操作はされておらず、腫瘍原性でないウイルス（血清型2および3）または細胞培養（血清型1）の連続継代によって弱毒化された弱い腫瘍原性ウイルスである。ベクターとしてHVTを使用するいくつかの組換えMDワクチンが認可されている。それらは、通常、組換えHVTまたはrHVTまたはベクターワクチンと呼ばれる。現在、市場には、ニューカッスル病ウイルス（rHVT-ND）、伝染性喉頭気管炎ウイルス（rHVT-LT）、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス（rHVT-IBD）、および鳥インフルエンザウイルス（rHVT-AI）遺伝子の挿入されたrHVTがある。rHVTは、1回の注射で2種類の異なる抗原（MDVと別の挿入ウイルス）を標的にできる利点があり、それらは卵内接種することができる。しかし、各rHVTは異なっており、元のHVTとも異なることを覚えておくことが重要である。ここでもまた、従来のワクチン製品と組換えワクチン製品間の干渉問題の結果として、起こるかもしれない失敗を避けるために、製造業者の推奨に従うことが非常に重要である。

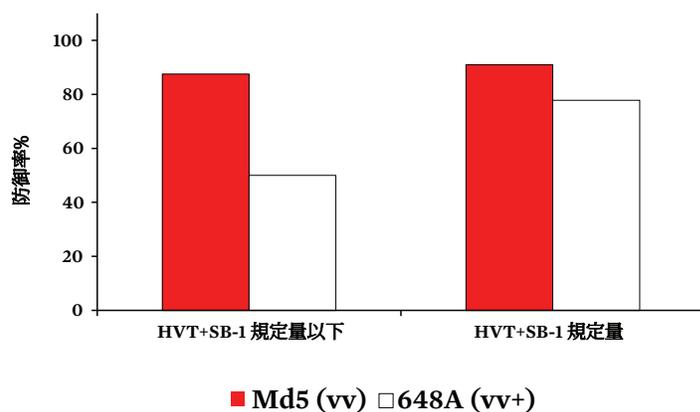
MDワクチンを混ぜるには注意が必要である。血清型2および3の混合接種は、よく研究されている有益な相乗防御効果をもたらす。さらに、血清型1ワクチンは、血清型2および3のワクチンと混ぜて悪影響なしに投与することができる。しかし、rHVTは、rHVT同士あるいは通常のHVTと混合してはならない。なぜならそれらのうちの1つだけ（おそらく通常のHVT）が増殖し、増殖しないrHVTの外因性挿入遺伝子に対する防御が起こらないからである。同様に、HVTを卵内接種している場合、その後で孵化後にrHVTワクチンを使用することはできない。すれば干渉が起きる。MDワクチンは、ワクチンの製造元から特に指示されない限り、他病のワクチンや添加物（抗生物質、ビタミン、サプリメントなど）と混合してはならない。

最後に、たとえ同じ名前であっても、各ワクチンは同じものではないことを覚えておくことが重要である。プラーク形成単位（PFU）の数は、ワクチン中のウイルス量を評価するために調べられ、そのワクチンの最大の防御効果を得るために必要なPFUの量は、ワクチンによって異なる。そのため、製造元の推奨に従うことが重要である。様々なメーカーのCV1988（リスペン）ワクチン間の差異が報告されている（21,40）。同様に、従来のHVT間の由来別の差異、および従来のHVTと組換えHVTとの間の差異も存在する（23）。さらに、それぞれのrHVTは、同じHVTをベクターとして用いても、異なる挿入遺伝子の場合、あるいは同じ挿入遺伝子であっても異なるベクターの場合には同じものではない。

ワクチンの取り扱い

ワクチン用量（図8）。細胞随伴性MDワクチンは不安定で取り扱いが難しい。多くの要因が細胞生存率およびワクチン力価に影響を及ぼす。この問題を最小限に抑えるために、ワクチン製造業者は、米国におけるMDワクチンの認可に必要な最小用量である1500 PFUよりもはるかに高いワクチン力価を含ませる傾向がある（34）。ワクチン接種が適切に行われ、製造業者の推奨に従えば、トリに接種するワクチンの用量はその量で十分なはずである。しかし、ワクチンの管理と接種の失敗によって、その特定のワクチンの防御レベルよりかなり低い力価の接種になることは非常に多い。特に、ブロイラー業界では、コスト削減のためのワクチンの量を減らすことが珍しいやり方ではない。

図8. MDワクチン防御に対するワクチン用量の影響（赤色の棒は、超強毒MDV（vvMDV）であるMd5を示す；白い棒は、超強毒プラスMDV（vv + MDV）である648Aを示す。Gimeno, et al. 2011 Avian Dis. 55:263-272）

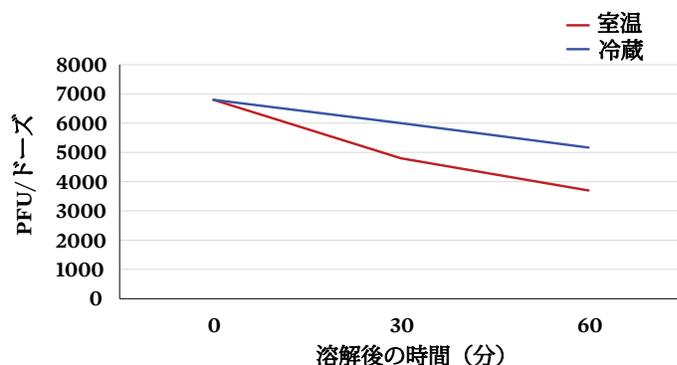


規定量以下の用量を接種されることによる悪影響はいくつかの要因に左右される。攻撃ウイルスまたは野外MDVの病原性、トリの性別、および使用されたワクチンによる違いが最も重要である（18）。悪影響の程度は、早期感染、vv + MDV、およびメスの鶏の場合が最も大きい（採卵鶏とブロイラー種鶏の両方で、メスはMDVに対してより感受性が高いことが示されている）（18）。さらに、低用量接種の悪影響は、使用されるワクチンによっても異なる。ワクチンによってはvv + MDVの早期曝露に対して低用量で十分に防御するものもあるが、防御するためには高用量を必要とするものもある（35）。腫瘍ができなくても、部分的不完全な防御および/またはMDVによって引き起こされる免疫抑制（18）の結果として、**生産成績が大きく影響を受けるので、規定量以下の用量の接種は常に避けるべきである。**

ワクチンの用量に悪影響を及ぼす要因

ワクチンの用量に影響を及ぼす要因はいくつかある。最も重要なのは時間（図9）、ワクチンの攪拌（感染細胞は溶解液中で均一に分布する必要がある）（図10）、抗生物質の添加、およびコスト削減のためのワクチンの減量である。

図9. ワクチン力価に及ぼす時間の影響（RT=室温；室温では1時間以内に55%になる；冷蔵；1時間以内に77%になる）。



室温：1時間以内に55%に減少
冷蔵：1時間以内に76%に減少

図10. ワクチン接種時のワクチン力価に及ぼすMDワクチンの攪拌効果（A：ワクチンAは赤色の棒グラフで示され、1ドース当たりのPFUは2000~7000、ワクチンBは青棒で示され1ドース当たりのPFUは3500~6100の範囲で変化した；B：ワクチンは10回力価測定された。（青色棒グラフ）、攪拌せずに室温で1時間保存（黒色の棒）、攪拌しながら室温で1時間保存した（赤色棒グラフ）。

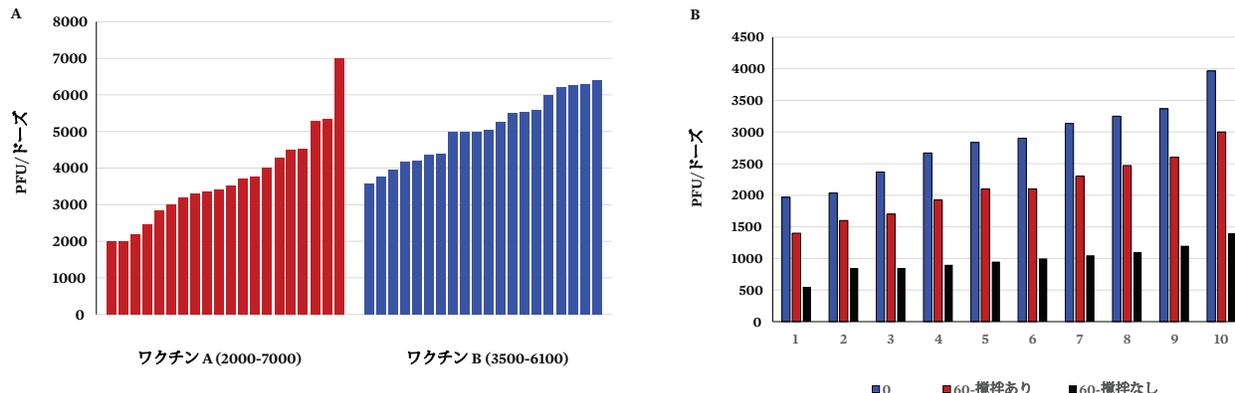
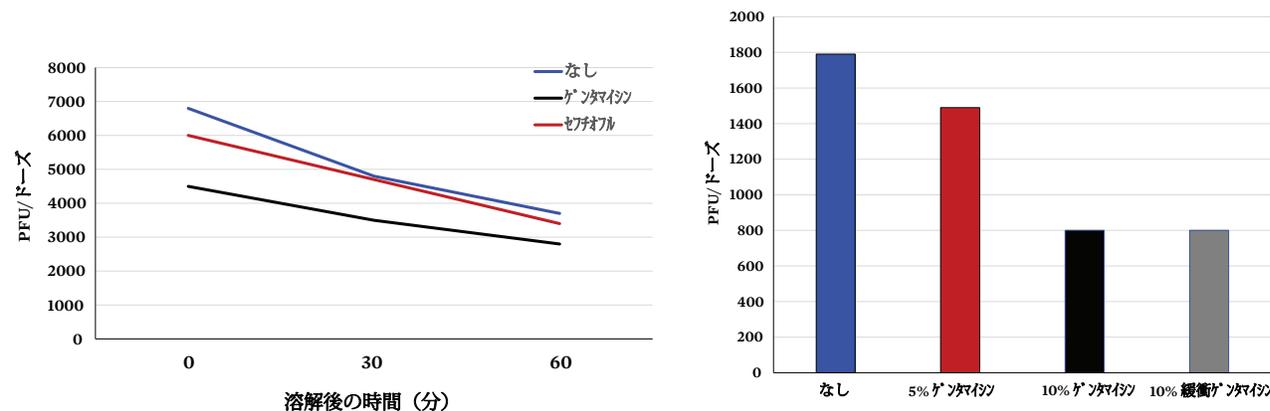


図11. ワクチン力価に対する抗生物質の影響。



ワクチン接種日齢/ルート。 卵内ワクチン接種（孵卵18日目の移卵時）は、ここ数十年の間に広く行われるようになってきた。米国では、すべてのブロイラーとほとんどのブロイラー種鶏はMDの卵内接種を受けている。MDに対する卵内接種はMDVの早期の攻撃に対して良好な防御を提供し、それは鶏胚の免疫システムの発達に好影響を与える（22）。現在利用可能なMDワクチンの卵内接種はいずれも、1日齢の皮下接種よりも良好な防御効果がある（17,19）。さらに、近年、HVTの卵内接種は、鶏胚の免疫システムの成熟を促し、MDVによる早期チャレンジだけでなくそれ以外の抗原に対しても良好に応答できることが示されている。

ワクチンの再接種。 MDの2回目のワクチン接種は、非常に病原性の強い野外株（vv + MDV）の早期チャレンジに対して、隣接する養鶏場が密集しているところ、マルチエイジ農場、敷料を再利用する農場、長距離輸送される種鶏ヒナなど、特定の条件下で防御を向上させることができる。両方のワクチンとも、攻撃される前に接種する必要がある。最初のワクチンは卵内接種し、2回目のワクチンは1日齢に接種することが推奨される。再ワクチン接種の要点を表5に要約する。

表5. ワクチン2回接種の基本概念 (Gimenoら、2012 Avian Dis. 56 : 295-305、Gimenoら、2012 Avian Pathology, 41 : 59-68)。

2回目のワクチンが最初のワクチンよりも防御的であればより良好な効果
最善の手順：1回目卵内接種、1日齢で2回目ワクチン接種
理論的根拠：HVTの卵内接種が免疫システムの成熟を早める
野外の攻撃を受けた後のワクチン接種に価値はない

発症の詳細な検証

MDの発症が確認されたら、免疫獲得の失敗につながった可能性のあるすべての重要なステップを検証することが重要である。図12は、ワクチン接種失敗の重要ポイント、図13は、実行可能なチェックポイントを示している。

図12. ワクチン接種失敗の重要ポイント。

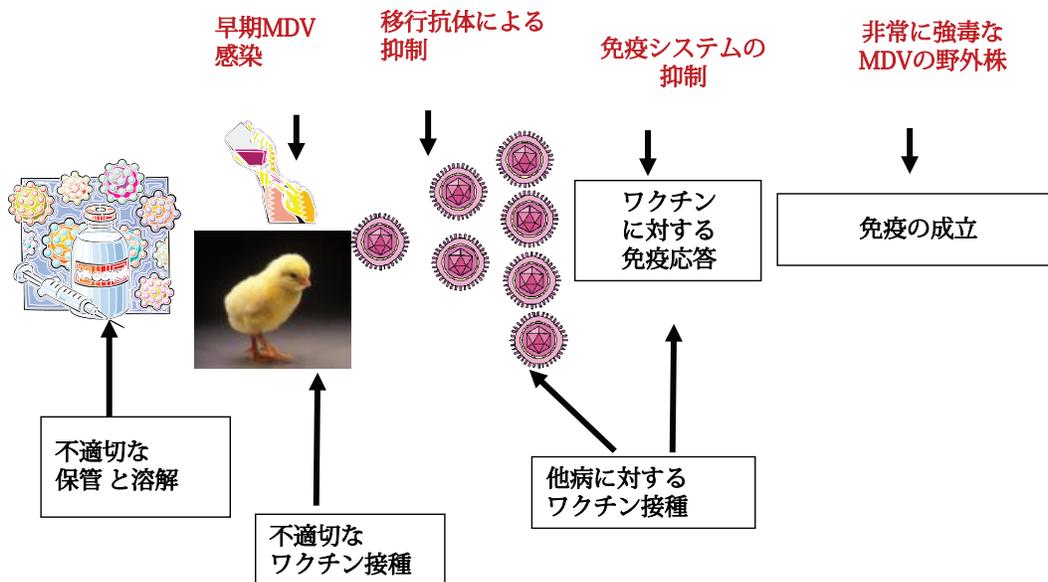
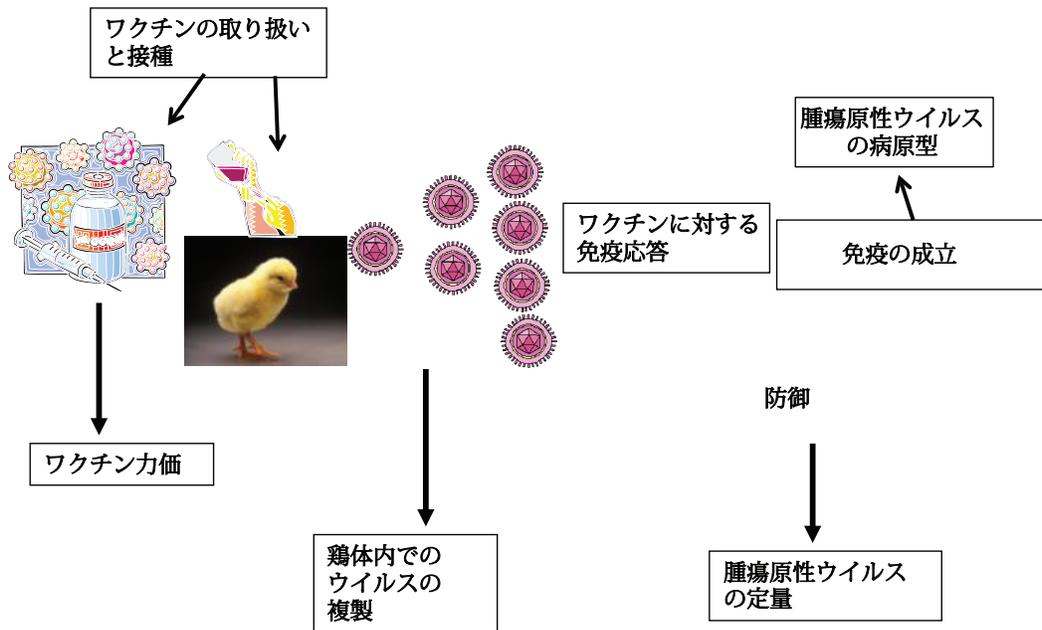


図13. ワクチン接種時に調べる分野。



ワクチン接種のモニタリング

ワクチン接種の検証：MDワクチンは細胞随伴性であるので、保管、溶解、接種に特別な注意が必要である。MDワクチンは液体窒素中に-196℃ (-384.8°F) で保存される。ワクチンの解凍は、ぬるま湯（27℃; 80°F）で約30-60秒かけて行う必要がある（解凍を促すためにバイアル/アンプルを連続的に揺り動かす）。その後、メーカーが提供する適切なMDV溶解液に直ちに（30～60秒以内に）溶解する必要がある。**MDワクチンは不安定な、細胞の懸濁液であり、不適切な混合は用量の均一性を低下させる。**さらに、周期的なワクチンの攪拌が細胞の沈降を避けるために必要である。MDワクチン希釈液に抗生物質、その他の添加物、または他のワクチンを添加すると、ワクチン力価に重大な影響を与える可能性がある。孵化場のワクチン調製室の衛生と調整時の滅菌操作を守ることによって、ワクチンの細菌による汚染を避けるべきである。ワクチンを溶解液に混合するときは、正しい針サイズを使用する必要がある。小さすぎるゲージ（18ゲージより小さい）の針は、細胞随伴細胞およびワクチンウイルスの生存率を損なうことがある。

MDが発生した場合、企業はMDワクチンが適切に処理され、上記のいずれのステップも間違いがないことを確認するためにワクチン接種の検証を実施すべきである。確認が必要な点は、**図14**と**表6**に要約している。

図14. 孵化場におけるワクチン検証ポイント。

保管



液体窒素中での細胞随伴性MDワクチンの適正な貯蔵は、ワクチンの生存にとって不可欠である。



ワクチンアンプルは、液体窒素で逆さにして貯蔵と配送をする必要がある。左のワクチンアンプルは、底が凍っているのが正常である。右のアンプルは、解凍と再凍結したためにキャップ内に菌体があるワクチンを示している。このワクチンはダメージを受けているので使用するべきではない。

解凍
(恒温槽)



摂氏



華氏

溶解



ワクチンの混合は無菌操作で行う。



調整され使用準備が整ったワクチンバッグ。ワクチンバッグは色素が入り、調整した時間が容易に分かるようになっている。

接種
(ヒナのチェック)



ヒナのチェック（色素の色が着いていないのでワクチンが接種されていない）。



ヒナのチェック（皮下に色素があるのでワクチン接種されている）。

表6. 孵化場におけるMDワクチン接種検証時に不可欠なチェックポイント。

ステップ	チェックポイント
ワクチンの搬入と保管	ワクチンが液体窒素の中に浸かっている（定期的にチェックし、記録を残す）
	ワクチンの製造番号を記録
	アンプルは、解凍したことが分かるように液体窒素のタンクの中で逆さまに貯蔵
ワクチンの解凍	ウォーターバスはクリーンに保つ（消毒薬に注意）
	アンプルを液体窒素タンクから取り出した直後は氷水に浸ける
	ぬるま湯で、数秒間でワクチンを解凍し、氷水の中で保存
	ワクチンを開ける時、汚染を避けるためにアンプルを乾燥させる
溶解	推奨滅菌ワクチン溶解液（pHマーカ）を使用する
	ワクチンの溶解と取り扱いには滅菌手袋を使用する
	アンプルからワクチンを吸い出すために18ゲージかそれより太い針を用いる
	すべてのワクチンを溶解液に移すためにアンプル内を溶解液ですすぐ
	溶解液の中でワクチンを良く混合する
	ワクチンを溶解した時刻を記録する
	ワクチンに影響しないことが分かっているもの以外何も混ぜない
	1日齢の鶏で着色料を使用してワクチン接種をモニターする場合は、着色剤が細菌に汚染されていないことを確認する
	溶解したワクチンが細菌で汚染されないように滅菌状態を保つ
接種	ワクチンを希釈し過ぎない。メーカーが推奨する用量を使用する
	溶解したワクチンは冷やしながらか使用する
	度々（少なくとも10-15分毎に）攪拌する。細胞は沈殿する傾向があるので再浮遊させる必要がある
	ワクチンの注射器や卵内接種器具は殺菌されているが消毒薬は残っていないようにする
	ワクチン接種には20ゲージかそれより太い針を使用し、針が詰まっていないことを確認する。ワクチンの接種量を確認する。
	1日齢のヒナにワクチン接種するためにワクチンに着色剤を入れていれば、ワクチンが適切に接種されていることをチェックする
	溶解後30-60分以上経ったワクチンは使用しない
	溶解したワクチンの1つのバッグで接種開始時と終了時に細胞生存率をチェックする
一般的項目	MDワクチンの管理に携わる人々を訓練する
	滅菌操作をするために適切な訓練を行う
	ワクチンサンプル、ワクチン注射器、恒温槽などでワクチン汚染をモニターする

ワクチン力価測定（プラーク測定法）。MDワクチンは、プラーク測定法によって力価測定ができる（32）。測定は、アンプルからだけでなく、溶解したワクチンからも行うことが重要である。残念なことに、後者はこの技術が細胞培養施設を必要とするため困難であり、もしあっても、孵化場にそのような施設があるのはごくわずかである。ワクチン力価測定に関する重要なことを表7に要約する。生存細胞を数えることは、孵化場でのワクチンの管理を評価するための代替手段になる。この技術は、ワクチンにどれだけのワクチンウイルスが存在するかについての情報を提供している訳ではないが、死んだ細胞の数が非常に多い場合、または溶解後に急速に増加する場合、管理が不十分であるという間接的な証拠を提供することができる。

表7. ワクチン力価測定に関する重要な事実。

接種ドーズ当たりのPFUの数が分かる
溶解したワクチンで力価測定をするべきである
ワクチンは細胞懸濁液であり、アンプル内の用量が変わりやすい（用量幅）
ワクチンの力価測定は反復して行うべきである（10-20反復）
結果は、細胞培養方法によって研究室毎に違いが出ることもある
マレック病の細胞培養の経験のある研究室で行われるべき

ワクチンの複製は、羽包または脾臓におけるワクチンウイルスDNAの量によって調べることができ
る。リアルタイムPCRによるワクチン接種のモニタリングに関する重要なポイントを表8に要約する。

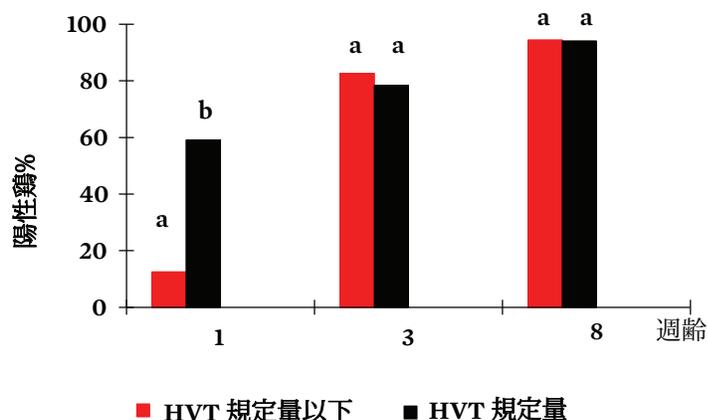
表8. リアルタイムPCRによるワクチン接種のモニタリングの重要な事実。

この方法によって、血清型間および、CVI988と腫瘍原性MDVを区別することができる
サンプルは1週齢で採取すべき
採取するに最も良いサンプルは羽包と脾臓である（血液サンプルは偽陰性がでる）
陽性鶏の割合は、使用されるワクチン（ワクチンの血清型および由来）、ワクチン接種時の経路/日齢、接種さ れるワクチン接種量、使用されるワクチンの組み合わせによって異なる
どのようにワクチンが接種されたかの情報を提供する
鶏群の免疫がどれほど良好であるかに関する情報は提供しない
経験のある研究室で行うべきである。これは、非常に厳しい条件が必要な腫瘍原性ウイルスとCVI988を区別す る技術として、野外でCVI988をモニターする場合に特に重要である。

多くの偽陰性が報告されているため、血液の使用は勧められない（13）。脾臓と羽包サンプルから得ら
れた結果は同じであり、羽包サンプルは生きている鶏から採取できるという業務遂行上の利点がある
（2,13）。サンプルは個々の鶏から採取することが重要である。サンプルは-70℃（-94°F）で凍結保存す
ることも、FTA*カードで採取して室温で保存することもできる。

ワクチン接種を検証する最善の時期は、1週齢である（18,20）。この時点で、ワクチンの規定量を接種
された鶏と不十分な量を接種された鶏との違いを特定することが可能である（18,20）。3週齢になる
と、ワクチンウイルスが接種されたワクチン用量にかかわらず、ほとんどの鶏から検出される
（3,18,20）（図15）。

図15. リアルタイムPCRによるワクチン複製のモニタリング（Gimenoら、Avian Dis. 2011、55：263-72
から改変）。図は、ワクチン接種後1週、3週および8週齢の羽包でHVTとHVT DNA量が検出可能なレベ
ルになった鶏の割合を示す。



ワクチンが1週齢で検出される鶏の割合は、ワクチン接種時の日齢、ワクチン接種量、および使用されるワクチン株によって異なる。結果を解釈する際にはこれらの要因をすべて考慮することが重要である。

各血清型に特異的なプライマーが報告されており（25）、血清型2および3のワクチンと血清型1のウイルスとを区別するために一般的に使用されている。血清型1のCVI988ワクチン株を使用する場合、他の血清型1のMDVを増幅しないCVI988に特異的なプライマーを使用する必要がある（4,20）。この技術は非常に厳しい条件が必要であり、手法の実施及び結果の解釈には特別な注意をしなければならない。

腫瘍原性MDVの早期感染のモニター

MDワクチン接種後、最高レベルの防御を獲得するには約5-7日かかる。農場での腫瘍原性MDVの感染は、しばしば5-7日より早く起こり、これがワクチンの効果を損なう可能性がある。**1週齢の鶏の羽包、脾臓、血液中のMDV DNA量を調べることにより、鶏群に早期感染が起こっているかどうかを評価することが可能である**（16,18,20）。個々の鶏からサンプルを採取することが重要である。サンプルは-70℃で凍結保存することも、FTA*カードで採取して室温で保存することもできる。

防御/早期診断のモニター

最近、3週齢という早期に羽包または血液サンプル中のMDV DNA量を調べることによって、鶏群の防御の予測に用いることが示されている（16,18,20）。血液サンプルを採取する場合は、使用する抗凝固剤はEDTAであることが重要である。異なる鳥のサンプルが混ざり合わないことが重要である。サンプルは-70℃で凍結保存することも、FTA*カードで採取して室温で保存することもできる。

MDが適切に防御される群では、ほとんどの鶏はMDVのDNA量が少なく、潜伏レベルとほぼ同じである。しかしながら、十分に防御されない群では、多くの鶏がMDV誘発腫瘍と同等レベルの高いウイルスDNA量を持っている。

MDVの病原型分類

病原性の分かる分子マーカーを見出すためにいくつかの試みがなされているが、現時点で分離MDVの病原型を分ける唯一の方法は生物学的アッセイだけである。最も標準的なアッセイは、様々なMDワクチンによって獲得したワクチン免疫を無効にするMDVの能力を測定することに基づいている：

- 強毒MDVはHVT（vMDV）によって防御できる
- 超強毒MDV(vvMDV) はHVT+SB1によって防御でき、そして
- 超強毒プラス(vv+MDV) はリスペンスによって防御できる。

このアッセイは、移行抗体を持つ感受性SPF（特定病原体を含まない）鶏で行われ、各病原型（vv、vvとvv+に対してそれぞれJM、Md5と648A）のプロトタイプMDV株を使用する必要がある（39,41）。アッセイには時間がかかり、ほんのわずかの研究所だけにしかない施設が必要である。しかし、病原性の増悪が疑われる場合には、使用されたワクチン接種方法が本当にそれらの特定の分離株を防御できるかどうかを調査することが推奨される。病原型分類が必要な場合は、MDのOIE（国際獣疫事務局）リファレンスラボに検体を提出することができる。

最も標準的な病原型分類方法の代替方法については、リンパ系器官萎縮（8）、神経病原型（15）、ウイルスDNA量（43）などが記載されている。代替方法はすべて、vとvv+を容易に区別できるが、vvとvv+MDV（41）を区別することはできない。MDVの病原型分類を簡素化し、他の検査機関がより容易に用いることができるようにするためには更なる研究が必要である。

表9. MDについて覚えておくべき重要なポイント。

MDは時間と共に進化する複雑な病気である
MDV感染の2つの最も大きな被害は、腫瘍および免疫抑制である
MDVは感染した羽毛と皮膚のフケを介して伝播し、農場で長く残る。商業的条件下では、すべての鶏がMDVに暴露され、生涯にわたって感染する
適切なバイオセキュリティによって攻撃を遅らせることが病気を予防するために重要である
適切なワクチンプログラムはMDV誘発腫瘍の発生を予防することができる
ワクチン接種鶏の発症の主な原因は、MDワクチンの取り扱いの失敗と農場におけるMDVの早期チャレンジである
MDワクチンを取り扱う人は適切な訓練を受ける必要があり、手順の定期的な検証が必要である
ワクチン接種は注意深く行い、メーカーの推奨に従うべきである
MDの診断は困難なことがある。MDの確定診断をするためのいくつかの検査技術がある
MDの発生が確認された場合は、その原因を特定し、将来的に適切な措置を採るために調査をするべきである
病気の発生調査には、孵化場での検証、トリでのワクチンの複製のモニター、早期診断、および病原型分類が含まれる
今日のところ、MDVによって誘導される免疫抑制の確認または予防のための適切な方法はない

文献

1. Bacon, L.D., R.L. Witter, and R.F. Silva. Characterization and experimental reproduction of peripheral neuropathy in White Leghorn chickens. *Avian Pathol.* 30:487-499. 2001.
2. Baigent, S.J., L.J. Petherbridge, K. Howes, L.P. Smith, R.J. Currie, and V.K. Nair. Absolute quantitation of Marek's disease virus genome copy number in chicken feather and lymphocyte samples using real-time PCR. *Journal of Virological Methods* 123:53-64. 2005.
3. Baigent, S.J., L.P. Smith, R.J. Currie, and V.K. Nair. Correlation of Marek's disease herpesvirus vaccine virus genome load in feather tips with protection, using an experimental challenge model. *Avian Pathol* 36:467-474. 2007.
4. Baigent, S.J., L.P. Smith, L.J. Petherbridge, and V.K. Nair. Differential quantification of cloned CVI988 vaccine strain and virulent RB-1B strain of Marek's disease viruses in chicken tissues, using real-time PCR. *Res Vet Sci* 91:167-174. 2011.
5. Biggs, P.M., P.L. Long, S.G. Kenzy, and D.G. Rootes. Relationship between Marek's disease and coccidiosis. II. The effect of Marek's disease on the susceptibility of chickens to coccidial infection. *Vet.Rec.* 83:284-289. 1968.
6. Biggs, P.M., P.L. Long, S.G. Kenzy, and D.G. Rootes. Investigations into the association between Marek's disease and coccidiosis. *Acta Pathol.Vet.Microbiol.Scand.* 38:65-75. 1969.
7. Calnek, B.W., K.A. Schat, M.C. Peckham, and J. Fabricant. Research note - Field trials with a bivalent vaccine (HVT and SB-1) against Marek's disease. *Avian Dis.* 27:844-849. 1983.
8. Calnek, B.W., R.W. Harris, C. Buscaglia, K.A. Schat, and B. Lucio. Relationship between the immunosuppressive potential and the pathotype of Marek's disease virus isolates. *Avian Diseases* 42:124-132. 1998.

9. Chang, S., D. J.R., M. Heidari, L.F. Lee, C.W. Ernst, J. Song, and H. Zhang. Vaccine by chicken line interaction alters the protective efficacy against challenge with a very virulent plus strain of Marek's disease virus in White Leghorn chickens. *World Journal of Vaccines* 2:1-11. 2012.
10. Chang, S., Q. Xie, J.R. Dunn, C.W. Ernst, J. Song, and H. Zhang. Host genetic resistance to Marek's disease sustains protective efficacy of herpesvirus of turkey in both experimental and commercial lines of chickens. *Vaccine* 32:1820-1827. 2014.
11. Churchill, A.E., and P.M. Biggs. Herpes-type virus isolated in cell culture from tumors of chickens with Marek's disease. II. Studies in vivo. *J.Natl.Cancer Inst.* 41:951-956. 1968.
12. Cole, R.K. Citation Classic: Studies on genetic resistance to Marek's disease. *Curr.Contents/Ag.Biol.Env. Sci.* N1:18-18. 1985.
13. Cortes, A.L., E.R. Montiel, S. Lemiere, and I.M. Gimeno. Comparison of blood and feather pulp samples for the diagnosis of Marek's disease and for monitoring Marek's Disease vaccination by real time PCR *Avian Diseases* 55:302-310. 2011.
14. Faiz, N., A.L. Cortes, J.S. Guy, O.J. Fletcher, M. West, E. Montiel, and I.M. Gimeno. Early infection with Marek's disease virus can jeopardize protection conferred by laryngotracheitis vaccines: a method to study MDV-induced immunosuppression. *Avian Pathology* (in press). 2016.
15. Gimeno, I.M., R.L. Witter, and U. Neumann. Neuropathotyping: a new system to classify Marek's disease virus. *Avian Dis.* 46:909-918. 2002.
16. Gimeno, I.M., A.L. Cortes, and R.F. Silva. Load of Challenge Marek's Disease Virus DNA in Blood as a Criterion for Early Diagnosis of Marek's Disease Tumors. *Avian Diseases* 52:203-208. 2008.
17. Gimeno, I.M., R.L. Witter, A.L. Cortes, S.M. Reddy, and A.R. Pandiri. Standardization of a model to study re-vaccination against Marek's disease under laboratory conditions. *Avian Pathology* 41:59-68. 2011.
18. Gimeno, I.M., A.L. Cortes, E.R. Montiel, S. Lemiere, and A.R. Pandiri. Effect of diluting Marek's disease vaccines on the outcomes of Marek's disease virus infection when challenge with highly virulent Marek's disease viruses. *Avian Diseases* 55:263-272. 2011.
19. Gimeno, I.M., A.L. Cortes, R.L. Witter, and A.R. Pandiri. Optimization of the protocols for double vaccination against Marek's disease using commercially available vaccines: evaluation of protection, vaccine replication, and activation of T cells. *Avian Diseases* 56:295-305. 2012.
20. Gimeno, I.M., J. Dunn, A.L. Cortes, A.E. El-Gohari, and R.F. Silva. Detection and differentiation of CVI988 (Rispen's vaccine) from other serotype 1 Marek's disease viruses. *58* 2:232-243. 2014.
21. Gimeno, I.M., A.L. Cortes, N.M. Faiz, T. Barbosa, and T. Villalobos. Evaluation of factors influencing efficacy of vaccine strain CVI988 against Marek's disease in meat-type chickens. *Avian Diseases* 59:400-409. 2015.
22. Gimeno, I.M., N.M. Faiz, A.L. Cortes, T. Barbosa, T. Villalobos, and A.R. Pandiri. In ovo vaccination with HVT hasten maturation of chicken embryos immune responses in Specific Pathogen Free Chickens (SPAFAS). *Avian Diseases* 59:375-383. 2015
23. Gimeno, I.M., A.L. Cortes, N.M. Faiz, T. Villalobos, H. Badillo, and T. Barbosa. Efficacy of various HVT vaccines (conventional and recombinant) against Marek's disease in broiler chickens: effect of dose and age of vaccination. *Avian Diseases* in press. 2016.
24. Islam, A.F., C.W. Wong, S.W. Walkden-Brown, I.G. Colditz, K.E. Arzey, and P.J. Groves. Immunosuppressive effects of Marek's disease virus (MDV) and herpesvirus of turkeys (HVT) in broiler chickens and the protective effect of HVT vaccination against MDV challenge. *Avian Pathology* 31:449-461. 2002.
25. Islam, A.F., B. Harrison, B.F. Cheetham, T.J. Mahony, P.L. Young, and S.W. Walkden-Brown. Differential amplification and quantitation of Marek's disease viruses using real-time polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods* 119:103-113. 2004.
26. Li, Y., A. Sun, S. Su, P. Zhao, Z. Cui, and H. Zhu. Deletion of the Meq gene significantly decreases immunosuppression in chickens caused by pathogenic Marek's disease virus. *Virol J* 8:2. 2011.

27. Marek, J. Multiple Nervenentzündung (Polyneuritis) bei Hühnern. *Deut.Tierarztl.Woch.* 15:417-421. 1907.
28. Randall, C.J., H.G. Grant, and I.H. Sutherland. Coccidiosis with concurrent Marek's disease. *Vet.Rec.* 88:618-618. 1970.
29. Rice, J.T., and W.M. Reid. Coccidiosis immunity following early and late exposure to Marek's disease. *Avian Dis.* 17:66-71. 1973.
30. Rispens, B.H., J. Van Vloten, N. Mastebroek, H.J.L. Maas, and K.A. Schat. Control of Marek's disease in the Netherlands. I. Isolation of an avirulent Marek's disease virus (strain CVI 988) and its use in laboratory vaccination trials. *Avian Dis.* 16:108-125. 1972.
31. Saseendranath, M.R. Effect of Marek's disease vaccination on immunity to coccidiosis in chicken. *Mysore J.Agr.Sci.* 17:208-208. 1983.
32. Schat, K.A. Isolation of Marek's disease virus: revisited. *Avian Pathol* 34:91-95. 2005.
33. Schat, K.A., and B.W. Calnek. In vitro cytotoxicity of spleen lymphocytes against Marek's disease tumor cells: Induction by SB-1, an apparently non-oncogenic Marek's disease virus. In: *Resistance & Immunity to Marek's Disease*. P.M. Biggs, ed. Commission of the European Communities, Luxembourg. pp 301-316. 1980.
34. USDA. Code of Federal Regulations. In. APHIS, ed. 2009.
35. Villalobos, T., T. Barbosa, A.L. Cortes, and I.M. Gimeno. Differences on Dose Effect of CVI988 Commercial Vaccines Efficacy against an Early Challenge with a Very Virulent Plus Marek's Disease Virus. In: 2013 AAAP/AVMA Annual Meeting. Chicago. 2013.
36. Witter, R.L., K. Nazerian, H.G. Purchase, and G.H. Burgoyne. Isolation from turkeys of a cell-associated herpesvirus antigenically related to Marek's disease virus. *Amer.JVet.Res.* 31:525-538. 1970.
37. Witter, R.L., and J.M. Sharma. Polyvalent Marek's disease vaccines - a strategy to protect chickens against challenge with very virulent Marek's disease virus strains. In: *Proc.18th Natl.Mtg.Poultry Health & Condemnations*. pp 138-148. 1983.
38. Witter, R.L., L.F. Lee, and A.M. Fadly. Characteristics of CVI988/Rispens and R2/23, two prototype vaccine strains of serotype 1 Marek's disease virus. *Avian Dis.* 39:269-284. 1995.
39. Witter, R.L. Increased virulence of Marek's disease virus field isolates. *Avian Dis.* 41:149-163. 1997.
40. Witter, R.L., and K.S. Kreager. Serotype 1 viruses modified by backpassage or insertional mutagenesis: approaching the threshold of vaccine efficacy in Marek's disease. *Avian Diseases* 48:768-782. 2004.
41. Witter, R.L., B.W. Calnek, C. Buscaglia, I.M. Gimeno, and K.A. Schat. Classification of Marek's disease viruses according to pathotype: philosophy and methodology. *Avian Pathology* 34:75-90. 2005.
42. Witter, R.L., I.M. Gimeno, A.K. Pandiri, and A.M. Fadly *Tumor Diagnosis Manual: The Differential Diagnosis of Lymphoid and Myeloid Tumors in the Chicken*, First ed. The American Association of Avian Pathologists, Jacksonville, Florida 2010.
43. Yunis, R., K.W. Jarosinski, and K.A. Schat. Association between rate of viral genome replication and virulence of Marek's disease herpesvirus strains. *Virology*:142-150. 2004.

ILTV	伝染性喉頭気管炎ウイルス
IgM	免疫グロブリンM。B細胞によって産生される抗体
IBDV	伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス
異質性	特性や内容が多様なこと
萎縮	体組織または臓器の容積が減少すること
ウイルス学的検査	ウイルスの診断のために用いられる検査
運動失調	身体運動が完全に制御できなくなること
A1	鳥インフルエンザ
ALV	トリ白血病ウイルス
ALV-J	しばしばJウイルスと呼ばれるトリ白血病ウイルスJ株
疫学	健康に関連する病気やその他の要因の発生率、分布、および予防を扱う学問
SPF	特定病原体フリー
ND	ニューカッスル病
Meq	いくつかの診断方法によって検出されるMDVの病原性株における癌遺伝子
mMDV	弱毒マレック病ウイルス
MD	マレック病
MDV	マレック病ウイルス
M<DV-IS	マレック病ウイルスによって起こる免疫抑制
LN2	液体窒素
OIE	国際獣疫事務局
外因性	外部の生物から発達すること
希釈液	何かを希釈するために使用される物質
機能障害	特定の身体器官またはシステムの機能の異常または損傷
組み換えワクチン	組換えDNA技術によって製造されたワクチン
血清学	血清による疾病診断
血清型	血清を介して同定することができる微生物株
再懸濁	沈殿した後に不溶性粒子を懸濁し直すこと
CD4	CD4 (cluster of differentiation4)は免疫細胞の表面に発現する糖タンパク
CD8	CD8はT細胞受容体の共受容体として働く膜貫通糖タンパク質

弱毒化	細菌やウイルスの病原性を弱くすること
斜頸	頭を持続的に一方の側に傾け、しばしば痛みを伴い筋肉が引きつけをおこした状態
神経炎	末梢神経または神経の炎症、通常は疼痛および機能喪失を引き起こす
水腫	組織に閉じ込められた余分な液体によって引き起こされる腫脹
全眼球炎	目のすべての構造の炎症
潜伏	存在はするが、まだ発達していない状態
相乗作用	二つ（以上）の要因が重なった時に働く、総和以上の強力な作用
多発性神経炎	末梢神経が集中的に冒される障害
調節不全	代謝的、生理学的または心理的プロセスの調節における異常または障害
沈殿	液体中の交じり物が底に沈んでたまること。
DDx	類症鑑別
DMSO	ジメチルスルホキシド、溶媒
凍結乾燥	フリーズドライ
同質性	同質であること
特徴的の	具体的に、特定の疾病または状態の特徴または指標
発がん性の	腫瘍を起こす
発病	病気が出ること
ハプロタイプ	生物が持っている単一の親から一緒に継承された遺伝子のグループ
P F U	プラーク形成単位
脾細胞	異なる免疫機能を有するTおよびBリンパ球、樹状細胞およびマクロファージなどの様々な細胞集団からなる
非腫瘍性	腫瘍性でない
病因	病気の原因、一連の原因及び因果関係
病理組織学	病気に起因する組織の変化を研究する学問
ファブリキウス嚢	鳥類に見られる特殊な器官
vMDV	強毒マレック病ウイルス
vvMDV	超強毒マレック病ウイルス
vv+MDV	超強毒プラス・マレック病ウイルス
偏在	至る所にいる（ある）こと
末梢神経障害	神経が冒されることによるダメージまたは病気。冒された神経のタイプに応じて、感覚、運動、内分泌腺または臓器の機能または他の健康面を損なう。

疫組織化学	生物学的組織中の抗原に特異的に結合する抗体の原理を利用することにより、組織切片の細胞内の抗原を選択的にイメージングするプロセス
免疫抑制	免疫応答の部分的または完全な抑制
卵内接種	卵中のヒナへのワクチン接種
リアルタイムPCR	リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR) は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) に基づく分子生物学の実験技術
力価測定	既知量の物質中の物質の量を計算するプロセス
リンパ器官	リンパ球が集まっている器官
リンパ球	リンパ組織に存在する単一の丸い核を有する白血球
リンパ腫	腫瘍
リンパ増殖性	リンパ球が過剰に生産されること
レトロウイルス	一本鎖RNA+鎖をもち、感染細胞 (宿主細胞) 内で逆転写によってDNAを合成するウイルスの総称
REV	細網内皮症ウイルス



Every attempt has been made to ensure the accuracy and relevance of the information presented. However, Aviagen® accepts no liability for the consequences of using the information for the management of chickens.

www.aviagen.com

Aviagen and the Aviagen logo are registered trademarks of Aviagen in the US and other countries.

All other trademarks or brands are registered by their respective owners.

© 2017 Aviagen.

0417-AVN-065