

**NIBS LETTER** 2006 MAY  
No. 538

# 日 生 研 報

2006年(平成18年)5月号 第52巻第3号(通巻538号)

---

## 挨拶・巻頭言

豚水泡疹ウイルス, カリシウイルス, SRSV,  
ノーウオークウイルス …石崎良太郎 (2)

## 獣医病理学研修会

第45回 No. 892 イヌの前肢  
……東京農工大学獣医病理学教室出題 (3)

第45回 No. 896 ウマの鼻腔内腫瘍  
……大阪府立大学獣医病理学研究室出題 (4)

## お知らせ

第141回日本獣医学会学術集会盛会裏に  
終る…………… (5)

## 解 説

理化学研究所・脳科学総合研究センターの  
特質について……………板倉智敏 (6)

## 談 話 室

台湾光復(祖国復帰)初期における  
動物用生物薬品の研究開発につ  
いての回想2……………林 再春 (9)

---



NIBS

財団法人 日本生物科学研究所  
NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE

## 豚水泡疹ウイルス、カリシウイルス、SRSV、 ノーウオークウイルス

石崎良太郎

1932年豚水泡疹が豚の疾患として、米国カリフォルニア州のシーフードレストランの厨芥利用の養豚業者の豚に発生して届けられた。口蹄疫に類似する事から合衆国畜産局に通報され、養豚場は検疫下におかれた。罹患豚の水疱病変の動物接種試験の成績から、非定型的口蹄疫と暫定的に診断し、口蹄疫発生として公示された。しかしその後、1933年にカリフォルニア州内の他の同様の厨芥養豚場で本病が発生し、詳細に調べられた結果、既知の口蹄疫ウイルスのどの株とも抗原交差しない事が明確になり、本病を豚水泡疹と呼ぶよう提唱された。その後、1934年カリフォルニア州のシーフードレストランの厨芥を利用している養豚場300カ所余りで発生がみられ、1952年まで20年間発生し続けた。その後、1953年に東部のチェサピーク湾に近いワシントン特別区の同様なシーフードレストランの厨芥を利用した養豚場で同病が発生し、初めて厨芥養豚場をすべて合衆国政府の検疫下におくとする法律が制定され、厨芥の加熱処理を課する法律が、逐次発生各州の議会で可決されていった。その結果、1955年以降発生が減少し、1959年合衆国農務長官は、本病の撲滅を宣言した。ところが、1971年カリフォルニア州ロスアンゼルススのロングビーチの海岸に、その沖のサンミゲル島に生息するアシカ約500頭の屍体が打ち上げられ、その後行われた沖の島々に住むアシカの流産に関する調査でウイルスが分離され、サンミゲルアシカウイルスと命名された。そしてこのウイルスが、米国で抹殺されたはずの豚水泡疹ウイルスと類似したウイルスである事が明らかにされた。この事から、カリフォルニアや東部湾岸のシーフードレストランから出た海産物厨芥を起源とするウイルスが原因と想定されたが、その源は不明であった。

一方、1972年、東部コネチカット州ロングアイランド湾の港町ノーウオークの小学校児童に急性胃腸炎の流行があり、ノーウオーク因子が発見された。これはノーウオークウイルスとか、電子顕微鏡所見により、small round structured virus (=SRSV) 等と呼ばれ、老人や学童の非細菌性食中毒の原因と考えられた。また、1974年に英国で同様な疾病の冬期嘔吐症の患者から発見されたカリシウイルスは、電顕像で「ダビデの星」と呼ばれた。ところが、1974年、札幌で幼児の胃腸炎が流行し、その材料からカリシウイルスが検出された。性状検査の結果、先に米国で発見されていたノーウオークウイルスと似ているが、抗原性、その他の性状の違いから、サッポロウイルス82年日本株と命名された。そして、これらヒトの集団発生や流行から、その原因物質・原因食物は生カキが最も関連の多い事が指摘されている。また、ヒトではノロウイルス食中毒とも呼ばれている。

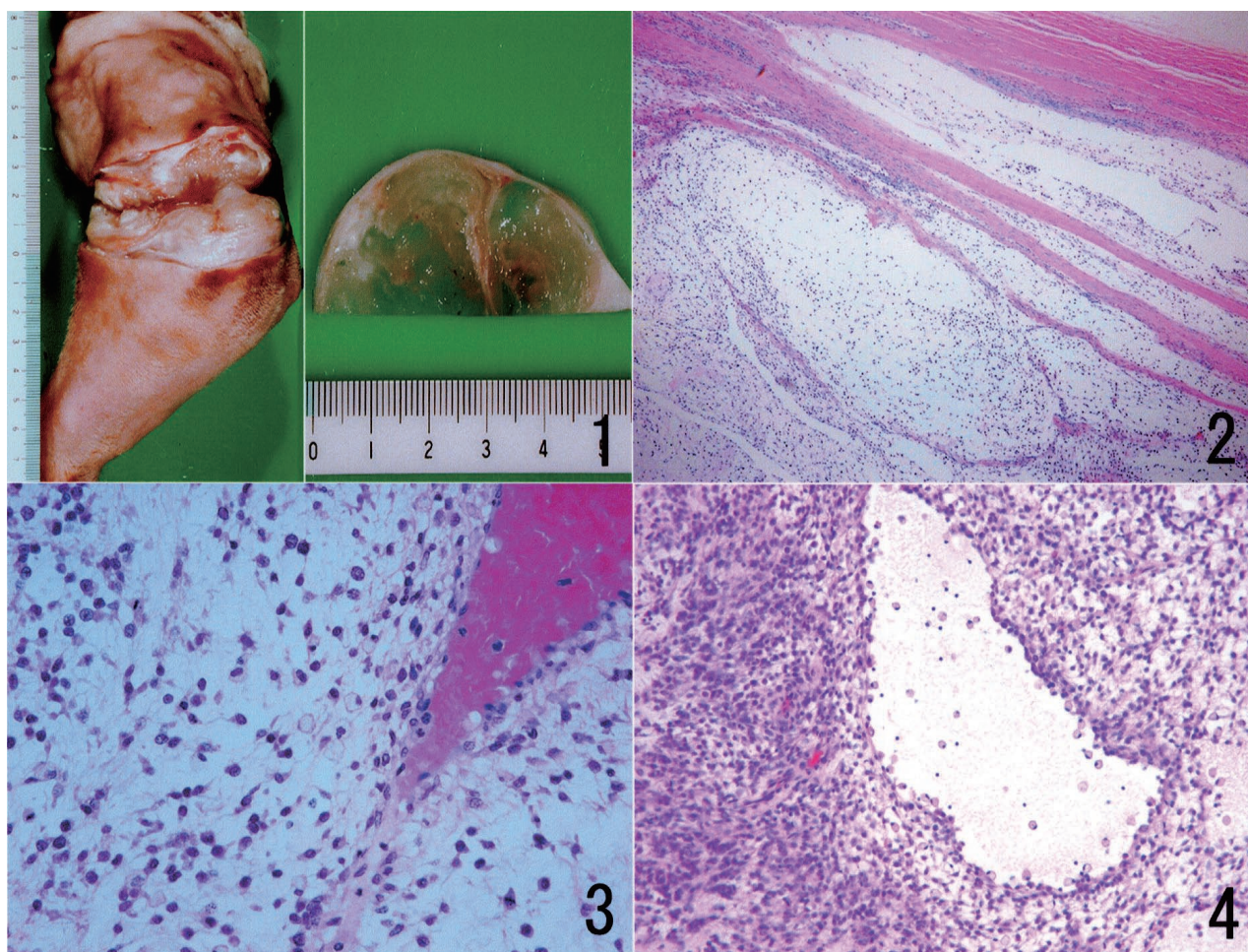
カリシウイルスについて1990年米国でノーウオークウイルス(NV)のクローニングに成功し、RT-PCR法による遺伝子検出法が確立された。これを契機に多くのウイルス株の遺伝子について部分的にクローニングされ、ノーウオークウイルスとかSRSVと呼ばれてきたウイルスが、1本鎖+鎖RNAウイルスとしてカリシウイルス科に属し、遺伝学的に近縁のウイルス群を形成する事が明らかとなった。動物由来の多くのカリシウイルスについても遺伝情報の研究が蓄積され、1999年の第11回国際ウイルス学会で、ベシウイルス属(ブタ水泡疹ウイルス「サンミゲルアシカウイルスを含む」)、ロゴウイルス属(ウサギ出血病ウイルス)、ノーウオークウイルス属、サッポロウイルス属(サッポロウイルス)の4つの属に分けられた。

(主任研究員)



## イヌの前肢

東京農工大学獣医病理学教室出題 第45回獣医病理学研修会標本 No. 892



**動物：**イヌ，雑種，雄，12歳（1991年8月生まれ）。  
**臨床事項：**2001年（9歳）から跛行が見られ，2004年4月頃（11歳）から左前肢の腫脹がひどくなり，負重できず疼痛が激しいため，同年7月に肩関節から左前肢の断脚術を実施した。身体検査時，左前肢は熱感があり，硬さは種々で，肘関節は不動であった。X線検査では，明らかな腫瘍は観察されず，左前肢肘関節を中心として，上腕骨遠位端および橈骨・尺骨近位端に骨透過性の亢進および骨破壊像が認められた。  
**剖検所見：**断脚された前肢はび漫性に腫脹していた。肘関節周囲，上腕および前腕深層の筋とその周囲組織は，粘液を多量に含みゼリー状を呈する柔軟な組織で置き換えられ（図1），骨あるいは腱との分離は困難であった。  
**組織所見：**筋膜と思われる結合組織間に浸潤するように，小型の腫瘍細胞が多量の粘液状基質を伴って疎に配列していた（図2）。腫瘍細胞は紡錘形～多形性を示す線維芽細胞様あるいは滑膜細胞様で，核分裂像は比較的頻繁に認められた（図3）。また，円形の泡沫細胞も多数混在していた。病巣内には空隙あるいは管腔様構造が散見され，これらは上皮様に配列する腫瘍細胞で内張りされていた（図4）。免疫染色では，紡錘形細胞および泡沫細胞のどちらもビメンチン陽性であり，サイトケラチン

は一部の紡錘形細胞で陽性を示した。両細胞成分ともリゾチーム陰性であった。泡沫細胞はアルシアンブルー染色陽性を示した。電顕では，線維芽細胞様の腫瘍細胞は発達した疎面小胞体を持ち，その一部が種々の程度に拡張して泡沫細胞への移行像が認められた。

**診断：**滑膜肉腫

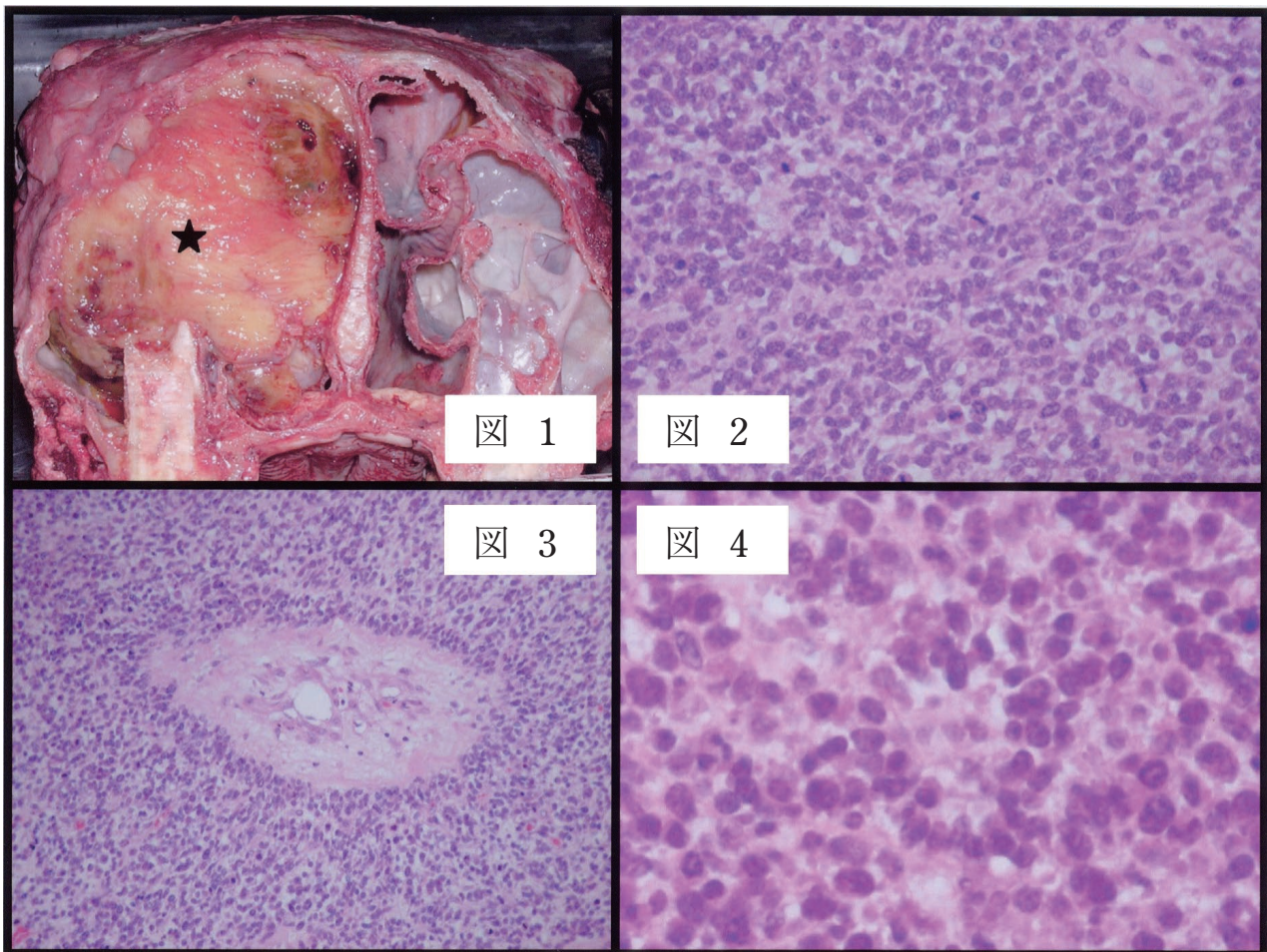
**考察：**滑膜由来の腫瘍は，紡錘形細胞と上皮様細胞の二相性増殖パターンを示すことが特徴であるが，動物では紡錘形細胞を主体とする単層型が多い。本例で認められた泡沫細胞は，免疫染色の結果より滑膜由来と考えられる。また，上皮様細胞で内張りされた管腔の形成や，一部の腫瘍細胞でサイトケラチン，ビメンチンともに陽性であったことから，間葉系および上皮系の両成分を備えていることが本例の特徴と考え，滑膜肉腫と診断した。（三森国敏）

**参考文献**

1. Loukopoulos, P. *et al.*, *J. Vet. Sci.*, 5 : 173-180 (2004)
2. Oyamada, T. *et al.*, *Vet. Pathol.*, 41 : 687-681 (2004)

## ウマの鼻腔内腫瘍

大阪府立大学獣医病理学研究室出題 第 45 回獣医病理学研修会標本 No. 896



動物：ウマ，サラブレッド，去勢雄，11 歳，鹿毛，体重約 500 kg。

臨床事項：右眼からの流涙が目立ち，右鼻孔から出血するとの主訴で本学家畜病院に来院。内視鏡検査により右鼻腔に血腫様の腫瘍を確認する。その後，鼻出血がさらに激しくなるとともに，右眼球の突出と眼瞼周囲の浮腫が目立つため，腫瘍性の病変を疑いオーナーの希望により安楽殺し剖検した。

剖検所見：腫瘍は右外鼻孔より約 15 cm 奥に入った部位から鼻粘膜嗅部のあたりまで，鼻甲介を完全に融解し，右鼻腔を埋め尽くすように存在していた（図 1：第 4 臼歯あたりの頭部横断面；★，腫瘍組織）。腫瘍は，右頬骨と涙骨の一部を融解し，前頭洞へ浸潤していた。しかし，鼻中隔の融解と頭蓋内への浸潤はなかった。腫瘍は，黄色から桃色を呈し，やや弾力性があり充実していた。また，出血巣が割面の至るところに認められた。

組織所見：クロマチン豊富な円形核と乏しい細胞質を有する円形から卵円形細胞の増殖から主に成り（図 2），時に血管周囲性の偽ロゼット形成（図 3）や Homer-Wright 型偽ロゼット形成（図 4）が認められた。また，腫瘍細胞により内張された小シスト

が散見された。免疫組織化学的に，腫瘍細胞はビメンチン抗体，S-100 蛋白抗体，NSE 抗体に強陽性で，GFAP 抗体と microtubule-associated protein 抗体陽性細胞が混在した。サイトケラチン抗体，デスミン抗体， $\alpha$ -平滑筋アクチン抗体，neurofilament 抗体，synaptophysin 抗体，chromogranin A 抗体，Melan A 抗体，MBP 抗体に対しては陰性であった。電顕的に腫瘍細胞の細胞質に微細線維が存在した。

診断：鼻腔神経芽細胞腫（嗅神経芽細胞腫）

考察：嗅上皮は，嗅細胞（感覚上皮），支持細胞と基底細胞から成る。鼻腔神経芽細胞腫は嗅上皮，特に基底細胞に由来するとされる。基底細胞は発生学的に神経外胚葉起源の olfactory placode であることから，ヒトの鼻腔神経芽細胞腫では，今回の症例のように neuroblastoma 様の組織像を示す例から，paraganglioma や neuroendocrine carcinoma 様の組織像が混在する例など，多彩な像を示すことが報告されている。（山手丈至）

## 第141回日本獣医学会学術集会盛会裏に終る

去る3月18日(土)から21日(火)までの4日間、つくば市のつくば国際会議場で初めての日本獣医師会・日本獣医学会連携大会が開催され、第141回日本獣医学会学術集会(財)日本生物科学研究所が司宰しました。今回の連携大会では、前3日間を日本獣医師会3学会年次大会、後3日間を日本獣医学会学術集会、中2日間は両団体の合同プログラムが実施されました。獣医学会参加登録者は1,250名でした。共同企画による記念講演、教育講演のほか、基礎から臨床に亘る多分野でシンポジウム、ポスター発表等が行われ、参加者は両学会のプログラムを聴講できました。興味ある種々な演題を広く聴く機会に恵まれ多くの参加者から賛辞が聞かれました。

中でも19日の午後には秋篠宮親王殿下のご臨席を仰ぎ「家畜化の考え方—鶏の事例から」と題された記念講演を賜りました。民族文化史的基盤の上に鶏が家畜として確立された経緯をご講演され、講堂を埋めたほぼ満員の聴衆は大きな感銘を受けられたことと思います。また、ご講演終了後、懇親会にもご出席を賜り、1時間以上の長時間にわたり学会員等と親しくご歓談されました。ロビーにまで広げた懇親会場を埋めた参加者の皆様方も大変感動した様子でした。午後3時にご到着され、開会式、記念講

演、更に懇親会と約3時間半の長時間にわたる御日程を無事終えられました。その間、警備関係者の緊張感をひしひしと感じましたが、秋篠宮親王殿下ご自身は、終始非常に和やかな雰囲気でご講演、ご歓談されておられた様にお見受け致しました。短く感じられた3時間半でした。

今回はポスターセッションでの発表演題を対象に“ベストプレゼンテーション賞”が授与されました。全体を6領域に群分し、その中から座長にそれぞれ優秀演題5題を推薦して頂き、投票数の多かった演題10題が最優秀演題として、副賞を添えて授賞されました。研究内容、纏め方、直覚性、それに理解しやすい発表を基準として選出されましたが、発表者にとっても励みになったものと考えられます。なお、各分野毎の最優秀賞は以下の演題でした。

最後になりましたが、今回の第141回日本獣医学会学術集会の司宰に際しましては農林水産省、文部科学省、環境省、厚生労働省、日本学術会議などのご後援を頂き、日本獣医学会、日本獣医師会、茨城県獣医師会からご協力、御支援をいただきました。また、多くの団体、企業から協賛を賜りました。司宰機関と致しましてここに改めて深甚なる感謝を申し上げます。

### \*\*\*\*\* ベストプレゼンテーション賞受賞演題 \*\*\*\*\*

- Cellular response to TNF  $\alpha$  and signaling events mediated by TNF-Rs in tendinocytes : 保坂善真殿 他3名 (酪農学園大学)
- Analysis of differentiation potency of donor XY germ cells in mouse XX/Sry testes : 石井麻由子殿 他9名 (東京大学大学院)
- 動物園飼育下フラミンゴのアミロイド症 : 井上真紀殿 他5名 (岐阜大学)
- わが国のツルのコクシジウムの遺伝子解析 : 本間 一殿 他3名 (東北大学大学院)
- モンゴルの野生水禽から分離された高病原性鳥インフルエンザウイルスの性状 : 磯田典和殿 他10名 (北海道大学大学院)
- ブタ腸管関連リンパ組織における Toll-like receptor (TLR) 2 および 9 の発現とその機能解析 : 遠野雅徳殿 他7名 (東北大学大学院)
- 鶏マラリア *Plasmodium gallinaceum* のスポロゾイト接種による鶏への病原性と抗原・抗体応答 : 磯部 尚殿 他6名 (動物衛生研究所)
- 肥満および摂食によるイヌの脳脊髄液レプチン濃度の変化 : 西飯直仁殿 他9名 (岐阜大学大学院)
- マウスマクロファージの細胞質トランスクリプトーム解析—リポ多糖体の効果— : 北村 浩殿 他6名 (理化学研究所)
- 早期離乳操作がラットの行動と脳の発達に及ぼす影響 : 兒玉有加殿 他3名 (東京大学大学院)

## 解説

## 理化学研究所・脳科学総合研究センターの特質について

板倉 智敏

理化学研究所は1917年に日本で初めての財団法人として設立され、名称のように物理と化学分野に著名な人材が多く、かつ多大の成果をあげてきた。理研は、第二次世界大戦後解体されたが、後に特殊法人となり、現在は独立行政法人である。

1984年からは国の施策もあって、理研にライフサイエンス分野が加えられた。

そして1997年に、目標達成型あるいは戦略型、別名で米国型の研究所として、脳科学総合研究センター（BSI）がスタートした。BSIは設立来理研内だけでなく、他の試験・研究機関の運用面でのモデルとされるようになった。ここにBSIの特質のいくつかを記すことにしたい。

## ▶ 組織構成 ◀

BSIは現在は世界の脳科学分野の研究をリードしている、世界最大の脳科学研究所である。構成職員は約600名で、内訳は研究者が約300名、技術者が約240名、事務担当者が約60名である。研究室（ラボ）は現在58あり、このうち38が研究チーム（1チームは10人前後のスタッフ）、20が研究ユニット（1ユニットは2-3名のスタッフ）である。

## ▶ 研究分野 ◀

研究領域は次のように分かれている。

脳を知る領域：脳の高次機能（記憶・学習、感覚、認知、運動、情動、行動、生体リズム、言語、思考、意識など）のメカニズムを解明する。この領域の最終的な課題は脳と心の問題を科学的に、しかも分子レベルで解くことである。

脳を守る領域：脳の老化のメカニズムの解明と制御法の開発研究を目指す。具体的には、神経・精神疾患の病因の解明と治療・予防法の確立。この成果は健康な未来社会への貢献となる。

脳を創る領域：脳は高度な情報処理ネットワーク

とシステムを構成しているが、これらの機能を理解して脳型コンピュータや人型ロボットの開発を目指す。

脳を育む領域：人間の誕生から生涯にわたる脳の学習機構をはじめとした脳の発達機能を解明する。この成果は、育児や教育の最適のカリキュラムを組むために貢献し、他方では、高齢者の脳機能を高め、学習能力を維持するためにも有益となる。

先端技術開発領域：脳科学研究を発展させるためには、研究の基盤となる非侵襲的計測技術、生物学的解析技術・材料、データベース技術、研究機器などの開発が不可欠である。

## ▶ 任期制度 ◀

BSIのスタッフはセンター長を含めて全員が任期制である。つまり、毎年契約が交わされ、研究員は原則5年間が任期である。

## ▶ 外部評価制度 ◀

ラボに対しては5年毎に厳しい外部評価（レビュー）が行なわれ、この評価結果を基にして次の5年の継続が決められる。

評価は研究実績そのものに対してなされる。基本的には1チーム毎に3人のレビュー委員が選ばれる。この委員は、ラボの研究について世界的にトップクラスの人で、恩師とか、共同研究者とか個人的に繋がりのある人は除外され、3人のうち2人以上が外国人である。レビュー委員は事前にラボが提出した過去5年間の報告書を良く読み、質問書も用意する。レビュー委員会は理研で3日間行なわれ、この間にラボヘッドの報告を聞き、質疑応答がなされ、さらに委員はラボを訪問してスタッフとも討議を重ねる。

そして最終的に詳細な報告書をまとめ、ラボの今後の5年間の研究継続の価値について意見を述べる。

BSIセンター長は、委員会の答申を受けて次の5

年間のラボの存続の可否を決定する。ラボの存続が不可となった場合、そのラボは2年以内に閉鎖となる。

### ▶ Advisory Council ◀

これは、一般的には顧問会議に相当する。現在の委員は20名（外国人16名日本人4名）で、委員は学部長、学会長、専門家として名をなした方々である。主としてBSI組織の運用、研究の方向性などについてアドバイスを受ける。

### ▶ 研究環境 ◀

研究者にとって、上記の厳しい評価を除けばBSIは研究者楽園と言える。つまり、研究費や様々な施設に恵まれ、会議は殆どなく、研究に専念できる。しかし、質の高い論文が出ない人にとっては居心地は悪い。

### ▶ 研究支援組織 ◀

科学的発見が先か、研究技術が先かと良く問われる。研究にとって技術は極めて重要である。特に、様々な技術や機器が開発されている今日においては、それら全てを研究者自らが操ることは不可能である。

BSIにおける研究支援組織はリサーチリソースセンター（RRC）と呼称され、組織構成は図示のようになっている。

動物実験部門の動物実験施設では、飼育担当者が色々な動物の世話をしている。特にマウスは大量で、約12万匹が飼育できるが、これでも不足がちである。

この部門の支援業務では、技術者を配置して変異動物、抗体、組織標本などを作製している。

分析部門では、研究機器はなるべく共用化を図り、

大型あるいは高額な機器はもとより、汎用性の高い機器などを、研究者の要望に応じて購入・整備している。細胞・生体分子解析は、図に掲載した業務に技術者を配置して実施し、解析結果（データ）の殆どは依頼を受けた当日に返却される。

研究資源管理部門では、研究資材有効活用支援が極めて有効に機能している。BSIは、職員が任期制であるということ、ラボは5年毎に厳しい外部評価を受けるということ、研究者の転出がしばしばであるということから、研究者の流動が盛んである。従って、ラボで不要になる機器、什器などがかなり多く出る。これらを他の研究者がもらい受けて有効に活用することをRRCは支援している。

技術者は常に自己の技術向上を目指す必要がある。このためにRRCは主に技術者に対して教育・訓練プログラムを提供している。

### ▶ 終わりに ◀

国公立の試験・研究機関は独法化し、独自の道を歩みつつ夫々の特質を浮き彫りにしようとする懸命である。その過程で、スタッフの任期制や外部評価制度の導入を模索しているが、本格的にはこれからのようである。ここに紹介したBSIの諸制度は、冒頭でも記したように1モデルとされている。付け加えたい事は、研究者の任期制、評価制を行なうにあたっては、研究環境を整える事も重要であるということである。某大学のスタッフがBSIに来られて曰く、「研究のための解析、測定がBSIでは3日で出来たが、大学では数ヶ月を要すると」。

（板倉智敏：理研 脳科学総合研究センター）  
グループディレクター

## 理研・脳科学総合研究センター・リサーチリソースセンター (RRC)

## 動物実験部門

## 動物実験施設

- 哺乳動物実験施設 (マウス, ラット, ウサギ, ネコ, サル)
- 水生動物実験施設 (ゼブラフィッシュ, アフリカツメガエル, イモリ)

## 支援業務

- 胚操作
- ES 細胞工学
- 組織標本作製
- 抗体作製
- 子宮摘出によるマウスのクリーニング
- トランスジェニックマウス作製
- マウスの行動解析
- 電子顕微鏡標本作製
- 血液検査・血液生化学的検査

## 分析部門

## 共用機器 (下記項目別に 135 余の機器が整備されている)

- 脳活動画像解析
- 細胞機能解析
- 細胞培養
- 細胞及び生体物質の解析
- 画像・定量解析
- 生体高分子機能・構造解析
- 遠心分離
- ガラス器具洗浄
- 遺伝子解析
- 形態学的解析
- 高速液体クロマトグラフ

## 支援業務 (細胞及び生体分子解析)

- DNA 配列解析
- プラスミド抽出
- ペプチド合成
- ESI-Iontrap
- D, L-アミノ酸特殊分析
- FANTOM 分与
- 遺伝子微量定量解析
- マイクロアレイ解析
- MALDI-TOF
- ディファレンシャル二次元電気泳動
- AKTA を用いたタンパク質精製
- ガラス器具洗浄
- 遺伝子多型解析
- 自動細胞分取分析
- Quadrupole-TOF
- アミノ酸分析
- GeneChip 解析

## 共用実験施設

- 放射線管理区域
- P2/レベル2 実験室

## 資源管理部門

## 研究資材有効活用支援

## 研究情報資源データベース

- BSI ラボが提供できる研究技術・材料
- BSI 保有マウス系統

## 研究技術教育・訓練



## 台湾光復（祖国復帰）初期における動物用生物薬品の 研究開発についての回想 2

林 再 春

### 2 筋肉注射用ニューカッスル病 不活性化ワクチン

#### (1) 光復前後におけるニューカッスル病の発生と防疫および筋肉注射用ワクチン製造技術の導入

光復前には家禽ペスト（Fowl pest）と見なされていたが、光復後に発生例が増加し重視されてからはニューカッスル病と判断されるようになった。静脈注射用としてホルマリンによる感染鶏胚の不活化ワクチン（死菌ワクチン）が試作されていたが、取り扱いが非常に面倒な上、免疫効果を得るには2回の注射が必要だったため実用には適さず、養鶏業者になかなか受け入れられなかった。そのためニューカッスル病は発生を抑制できず、大規模な養鶏場でたびたび発生して甚大な被害をもたらし、養鶏業の企業型経営への転換を大きく阻んでいた。当時小生は中村稔治博士のニューカッスル病に関する研究レポートと、そのワクチン開発に関する論文「水酸化アルミニウムゲル添加ニューカッスル病ワクチンの研究」を読み、そのワクチンがすでに商品として販売されていることを知った。そして、機会があればそのワクチンについて学び、我が国のニューカッスル病防疫に供したいと願っていた。

幸いにも1954年に小生は研修のために日本に派遣された。到着初日に日本農林水産省衛生課に出向き6ヶ月の研修期間中の希望研修項目を提出した際、そのワクチンも研究項目として挙げた。しかしすぐさま、斉藤課長からそのワクチンは日生研の特許製品であるという指摘があり、その場で研究項目から削除されてしまった。ところがその夜、斉藤課長が中村稔治博士（日生研の所長）に電話されたところ、思いがけず中村所長は、日生研が特許を持つ筋肉注射用のニューカッスル病不活化ワクチンについて小生が研修することに同意してくださり、その上、小生が帰国後台湾の養鶏業発展に貢献するよう期待するとおっしゃってくださった。そして小生が日生研

で3ヶ月間、凍結乾燥技術と日生研の製造しているその他のワクチンについても研修を行うことに同意してくださったのである。後に知ったのだが、当時日本では生物薬品製造への凍結乾燥技術の応用や凍結乾燥機の製造はいずれもまだ研究段階にあった。唯一日生研だけがアメリカ製のSTOKES乾燥機に凍結設備を追加設置しており、液状ワクチンを事前凍結した後に真空乾燥させて、ワクチンを凍結乾燥させることに首尾よく成功し、すでに実用化していたのだが、他の研究所では夏になると実験ができないような状態だった。小生は一生涯この幸運と偉大な中村所長を忘れることはないだろう。

日生研が特許を持つニューカッスル病不活化ワクチンは筋肉注射であり、取り扱いが非常に簡単で免疫効果も非常に優れていた。小生は帰国後直ちに優先的に関連の製造のための試験に取り組み、短期間で完成させてすぐさま大量生産を開始した。同時に民間の動物用生物薬品メーカーに無償で技術を提供し、我国の養鶏業の発展に寄与することができた。B1株などの弱毒株生ワクチンの登場後も不活化ワクチンは製造され続けており、補強接種用として極めて優れた免疫効果がある。

#### (2) ワクチン製造試験結果の要点

1. 本ワクチン1mlを鶏の筋肉に注射すると強い免疫力が得られ、ニューカッスル病の強毒ウイルス株の100倍脳乳剤1mlの攻撃に耐えることができる。本試験では継続して32ロットの観察を行ったところ、耐過率は100%が17ロット、80%が12ロット、75%が2ロット、67%が1ロットであった。
2. 本ワクチンを注射した鶏は副作用が全く出なかった。ワクチンアジュバントは水酸化アルミニウムゲルで、個体によっては吸収が遅く、しばらくの間注射箇所に残留するが食用には無害である。
3. 免疫の生成期間は4ヶ月齢以上の成鳥では5-10日、約2ヶ月齢の雛鶏では12日以上、1週齢

の雛鶏では1ヶ月以上たたないと完全な免疫力は得られない。

4. 免疫力は日齢が高いほど強くなる。抗ウイルス試験の結果、60日齢の鶏の耐過率は100%で、2週齢以下では若干劣り平均62.5%であった。
5. 本ワクチンの有効量測定試験では抗ウイルス試験の結果、0.1-0.25 mlのワクチン注射で全ての鶏が生存できた。ワクチンを静置し沈殿させた後の上澄み液には、有効成分は全く含まれていなかった。
6. 液状ワクチンは室温での保存性が非常に安定しており、12ヶ月室温保存後も免疫効果を保持できる。しかし、冷蔵庫での保存には適しているが、凍結すると免疫力が落ちるので絶対に凍結してはならない。
7. 本ワクチンの水酸化アルミニウムゲルは非常に室温保存性に優れ、室温で16ヶ月間置かれたものと調合後1ヶ月以内のものを使ってワクチンを製造し比較試験を行ったところ、結果はほとんど同じで、どちらも高い効果があった。ただ、調整後はすみやかに使用するべきだと考える。
8. 本ワクチンの免疫持続期間は約6ヶ月で、1度目の注射の後3-6ヶ月以内に2度目の注射を補強接種すれば、免疫期間を6ヶ月以上延長できる。

### 主な研究開発レポート

1. 林再春：「筋肉注射用ニューカッスル病不活化ワクチンの免疫試験」家畜疾病診断所会報（1955年7月）
2. 林再春：「筋肉注射用ニューカッスル病不活化ワクチンの製造に関する研究」台湾省農林庁獣疫血清製造所第二期研究報告書（1958）。
3. 林再春ら：「ニューカッスル病不活化ワクチンの免疫性-第I報 ニューカッスル病ウイルスの鶏胚胎内での増殖に対する母鶏のHI抗体の影響」台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 3（1966）。

## 3 鶏痘生ワクチン

### (1) 光復前後における鶏痘の防疫と特殊母液鶏痘生ワクチンの製造技術の導入

光復前後の時期、世界各国で鶏痘や鳩痘が発生していたが、その予防には鶏痘ウイルスや鳩痘ウイルスのグリセリン生ワクチンが間に合わせに使用されていた。鶏痘生ワクチンは、免疫性は高いが接種後の副作用も強いいため感染を起こす恐れがあった。鳩

痘生ワクチンは、鶏に対して安全であったが免疫性は低かった。1934年には日本の川島氏が鶏痘・鳩痘の中間毒ウイルス株を作り出した。安全性および免疫性はいずれも高かったのだが、やはりグリセリン生ワクチンだったため依然として保存性が悪く、冷蔵庫でも1ヶ月しか保存できず、室温では数日しか効力が持続しないので、大量生産には適していなかった。1951年には日生研の中村稔治所長らが特殊母液鶏痘生ワクチンの開発に成功した。これは従来のグリセリンの代わりに鶏卵を主原料とする特殊母液を用いて保存性を向上させたもので、さらに中間毒ウイルス株を使用しており安全性、免疫性ともに優れていた。そのため養鶏業者に広く受け入れられ、養鶏業の発展に大きく貢献したことは周知の通りである。当時我が国では鶏卵産業が重視されるようになっており、企業経営型業者の増加につれ鶏痘感染例も増加して問題視されていたため、有効なワクチンの製造供給が急務となっていた。幸いにも小生は日生研での研修中、他の課題と同時に日生研が特許を持つ特殊母液鶏痘生ワクチンの製造技術についても研修をうけることを中村所長からご許可いただき、さらに鶏痘・鳩痘の中間毒中野株を分けていただいた。小生は帰国後すぐさまこのワクチンの試作に着手し、従来のグリセリンによるワクチンと比較試験を行った。特殊母液鶏痘生ワクチンは試作に成功するとすぐに大量生産を行い、そして民間動物用生物薬品メーカーに無償で技術譲渡を行ったことで、我が国の養鶏業の発展に寄与した。

### (2) ワクチン製造試験の要点

1. 日生研から分けていただき持ち帰った鶏痘・鳩痘の中間毒ウイルス株（中野株）から特殊母液鶏痘生ワクチンを作成したところ、鶏胚漿尿膜上に接種した場合に発痘する力価、即ち希釈度は $10^{-5}$ であった。
2. 中野株で作成した特殊母液鶏痘生ワクチンを鶏の皮膚に接種すると、接種部位だけに一時的にうすい赤みがかかった水腫れ状の発痘が出たが、転移や融合した痂皮形成などの現象は認められず、また全身反応も一切生じなかった。またどの鶏にも善感発痘が見られ、6-7日目に発痘が最も多くなり、その後は次第に消退しておよそ2週間以内に回復した。
3. 特殊母液は健康な鶏卵と1.67%の石炭酸グリセリンを3:2の割合で使用し、十分に粉碎混合してから、1日に一度振り混ぜながら37℃で6

日間放置した後、雑菌検査を行ったところ陰性であった。

4. 鶏卵に中野株中間毒ウイルスを接種して感染させると、鶏卵1つあたり平均80 ml 即ち400 ドース以上の特殊母液鶏痘生ワクチンを製産することができた。これは従来のグリセリンワクチンの65 倍の製産量である。
5. 特殊母液鶏痘生ワクチンの保存性については、2-4℃の冷蔵室で3ヶ月保存した場合、力価の低下はなく、6ヶ月後にはまだ $10^{-8}$ の力価があった。室温(約25℃)で35日保存した場合は $10^{-4}$ の力価が残っていた。
6. 特殊母液鶏痘生ワクチンを鶏に接種したところ発痘状況は非常に良かった。発痘率は、白色レグホンで100%、在来種で87%、雑種鶏では76%であった。

#### 主な研究開発レポート

1. 林再春ら：「鶏痘ワクチンの研究-第1報 特殊母液鶏痘生ワクチンの保存性と発痘力」, 台湾省牧畜獣医月刊第一期(1958)。
2. 林再春ら：「鶏痘ワクチンの研究-第2報 特殊母液鶏痘生ワクチンへのマーズニン添加による保存性向上試験」, 台湾省牧畜獣医月刊第一期(1958)。

## 4 動物用日本脳炎不活性ワクチン

### (1) 光復後の日本脳炎発生と動物用日本脳炎不活化ワクチン製造技術の導入

日本脳炎は人獣共通伝染病で、妊娠中の母豚が感染すると流産・死産する可能性がある。また光復後は人間への日本脳炎感染が頻繁に発生しており、豚が宿主だと考えられて豚のせいにされ防疫対策が必要とされていたが、当時我が国にはまだ使用できるような動物用の日本脳炎ワクチンがなかった。

前述のように小生は民国43年に日本に研修に行ったのだが、その際、日本では日本脳炎に対する防疫が、我が国における豚コレラ研究と防疫のように非常に重視されていることを知った。研究が積極的に行われているばかりでなく、動物用日本脳炎不活化ワクチンも予防のために大量生産されていた。小生は日生研の中村所長の計らいにより同所で研修をしていたが、日本農林水産省家畜衛生試験場の椿原博士の日本脳炎研究室でも日本脳炎関連の研究や不活化ワクチンの製造技術に関する研修を受けた。さ

らに帰国後の研究調査とワクチン製造用として、日生研から大量のHI抗原と陽性・陰性の血清などを寄贈された。その後椿原博士を台湾にお招きし、豚の日本脳炎についての調査研究の指導をしていただいた。

### (2) ワクチン製造試験結果の要点

1. 本ワクチンを7ロット試作し、日本の規定に従って白ネズミで効力試験を行った結果、耐過率は90%以上のものが5ロット、80-90%のものが2ロットであった。非接種対照群の白ネズミの死亡率は78-100%であった。
2. 本ワクチンの冷蔵室(2-6℃)における保存性は非常に優れており、供試ワクチン2ロットを冷蔵室で6ヶ月保存した後の白ネズミの耐過率は89%と94%、非接種対照群の白ネズミの死亡率は75%であった。しかし室温(22-31℃)での保存性は若干劣っており、同様に2ロットのワクチンを1週間置いた後の白ネズミの耐過率は70%と60%に落ちていた。そのときの非接種対照群の白ネズミの死亡率は90%であった。
3. 本ワクチンを豚に注射すると豚のHI抗体の産生量が顕著に上昇し、小さい豚ではワクチン注射の14日後にHI価が320倍まで上昇した。HI抗体を持たないメスの成豚50頭に対し本ワクチンを注射してから21日後で、HI価が320倍以上になったものが11頭(22%)、160倍が最も多く17頭(34%)、80倍が13頭(26%)という結果であった。
4. 豚に2-6 mlの本ワクチンを1度もしくは7日の間を置いて2回注射し、21日後または40日後に再度、毒性の強い株(HV-1株)で白ネズミを感染させた日本脳炎ウイルスを50倍乳剤とし0.5 mlで攻撃接種した結果、免疫群ではウイルス血症の発生率が対照群よりも低かった。

#### 主な研究開発レポート

1. 林再春ら：「動物用日本脳炎ワクチンの製造試験-第一報 白ネズミ脳による液体ワクチンの試作と免疫性試験」, 台湾省家畜衛生試験所研究報告No.3(1966)。

## 5 その他改善を行った生物薬品

小生は民国43年に日本へ研修に行った際、我が国の家畜防疫に必要な新しい生物薬品が当時日本で

はすでに製造されていることを知り、その製造技術の研修に力を注いだ。帰国後試作に成功したものは数種類あるが、紙面や時間の都合により、その名称と主な製造試験報告のみを以下に列記する。

### (1) 狂犬病の石炭酸不活化ワクチン

光復後、本試験所における狂犬病ワクチンの製造には、依然として日本統治時代と同様に近藤式のグリセリン弱毒法が使用されていたが、その安全性と免疫効果は信頼性に乏しく、改善が必要とされていた。また1950年にはWHOの狂犬病専門委員会から、安全な不活化ワクチンを使用するよう勧告が出された。日本では当時すでに石炭酸不活化ワクチンの使用に切り替えていた。そのため小生は帰国後に試作に成功しすぐさま製造し供給を行った。以下は製造試験に関するレポートである。

1. 林再春ら：「狂犬病ウイルスの弱毒化試験」, 台湾省農林庁獣疫血清製造所第二期研究報告書(1958)。
2. 林再春ら：「狂犬病の石炭酸死菌(不活化)ワクチンの製造試験」, 同上。

### (2) 乾燥豚丹毒生ワクチン

豚丹毒は光復後に大流行したため重視され、政府は積極的に豚コレラ・豚丹毒防疫に取り組んでいた。当時はまだ液状の豚丹毒アクリフラビン色素耐性菌生ワクチンが使用されていたが、保存性が悪いため予防の推進に影響が生じていた。小生は日生研での

凍結乾燥技術の研修を通じて、乾燥豚丹毒生ワクチンを基礎にして乾燥ワクチン製造技術について深い知識を得た。そこで乾燥弱毒豚コレラワクチンの製造に成功した後すぐ、乾燥豚丹毒生ワクチンの試作に着手し、また豚コレラ・豚丹毒防疫の推進のために同時に乾燥混合ワクチンの研究にも成功した。しかし当時世界各国ではまだウイルスと細菌の混合乾燥ウイルスが出ていなかったため、上司の同意を得られず製造は行われなかった。だがまもなく、多くの国が次々と豚コレラウイルスと豚丹毒菌の乾燥混合ワクチンだけでなく、さまざまな種類のウイルスと細菌の混合乾燥ワクチンが出されるようになった。以下は製造試験に関するレポートである。

1. 林再春ら：「豚丹毒菌の凍結乾燥についての研究」, 台湾省家畜衛生試験所研究報告 No. 2 (1964)。

**付注：**試作に成功し製造されている診断液には、(1)牛結核無タンパク病診断液および(2)ひな白痢着色診断液がある。前者は皮下接種した場合の非特異性反応が非常に低く、従来の牛結核診断液に比べて正確な判断が得られることが特徴である。後者はマラカイトグリーンで着色する診断液で、従来の無色診断液に比べ平板凝集反応の判定が容易である。製造試験に関するレポートはまだ発行されていない。

林 再春

前台湾省家畜衛生試験所製造課長, 研究課長, 行政院農業委員会家畜衛生科長

(2005. 1. 15 寄稿)

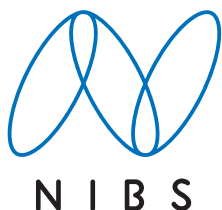
### 〈編集室より〉

若葉の色ます季節となりましたが、皆様におかれましてはますますご清栄のこととお喜び申し上げます。さて、本号より編集委員を細川朋子、小山智洋、大森崇司が担当させていただくことになりました。何分

にも編集に関しては不慣れなため、行き届かぬ点多々あろうかと存じますが、なにとぞ、ご指導・ご鞭撻の程お願い申し上げます。今後とも、どうかご愛読のほどよろしくお願い致します。

(編集委員長)

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(隔月1回発行)  
 (通巻538号) 平成18年4月25日印刷 平成18年5月1日発行(第52巻第3号)  
 発行所 財団法人 日本生物科学研究所  
 〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1  
 TEL 0428(33)1056(企画・学術部) FAX 0428(31)6166  
 発行人 井土俊郎  
 編集室 委員/細川朋子(委員長), 小山智洋, 大森崇司  
 事務/企画・学術部  
 表紙題字は中村稔治博士  
 印刷所 株式会社 精興社  
 (無断転載を禁ず)



—— テーマは「生命の連鎖」——  
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の持続性を願う気持ちを心よいリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。