

# 日生研たより

## 挨拶・巻頭言

年頭のご挨拶

.....長井伸也(2)

## 獣医病理学研修会

第54回 No. 1106 ネコの小腸腫瘍

.....岩手大学(3)

## 文献紹介

Infectious bursal disease (IBD) に対する現在のワクチンの状況

.....魚谷勇介(4)

## 文献紹介

*Pasteurella multocida* に対する免疫法の

の発展.....大嶋 篤(7)



## 年頭のご挨拶

長井伸也

謹んで新年のお慶びを申し上げます。皆様にはご健勝にて輝かしい新年をお迎えのことと存じます。2015年が実り多い年となりますことを心よりお祈り申し上げます。

さて、去年は地球温暖化に伴う水循環の変調の影響か、降雨、降雪に伴う災害が多発しました。2月には関東甲信地方を中心に2週連続で大雪となり、交通機関がマヒするとともに、多数の怪我人が出ました。梅雨から夏場にかけては各地で大雨による災害が発生し、7月には長野県南木曾町の木曾川支流で、8月には広島市北部で大規模な土石流が発生し、痛ましい惨事となりました。河川が多い我が国において治水には細心の注意と対策が講じられていたにも拘わらず、過去の経験からは予測できない事象に見舞われたものと思われまます。

感染症につきましては、昨年8月から9月にかけて我が国において69年ぶりにデング熱が発生し、それも東京の真ん中の代々木公園でとは誰も予想できないものでございました。エボラ出血熱につきましては、一昨年の12月に今回のアウトブレイクの最初の患者が発見されて以来、ギニア、リベリア、シエラレオネ他の西アフリカ諸国に広がり、10月には国連の対策チームのアンソニー・バーバリー氏をもって「エボラ出血熱をいま止められなかったら、世界は未曾有の事態に陥る」と言わしめるなど、現在も世界に不安と混乱をもたらしています。

動物の感染症につきましては、米国で一昨年4月に豚流行性下痢（PED）が初発し、瞬く間に全米に拡がり、1年間で肉豚の5～7%が失われたとされます。我が国でも一昨年秋に沖縄と茨城での散発的な発生に始まり、その後、宮崎、鹿児島畜産地帯での発生を経て全国に蔓延し、昨年の養豚業界に多大な損害をもたらしました。鳥インフルエンザにつきましては、昨年4月に熊本県のプロイラー農場でH5亜型のウイルスが検出され、11万羽が殺処分されました。幸い迅速な対応によりこれ以上の発生には至りませんでした。現在、再び多発期に入り、予断を許さない状況が続いています。

このように、昨年1年間を振り返りましても、最初に記載しました気候変動と後半の感染症の発生との間に因果関係があるのかどうかは不明ですが、素人目にはいずれも地球規模の変調と関係しているように見えます。もしもそれらが人類の文明がもたらした副作用によるものなら、地球温暖化防止策も、感染症の制御につきましても、人類が自らその叡智を結集して解決しなければならぬ喫緊の課題でありましよう。

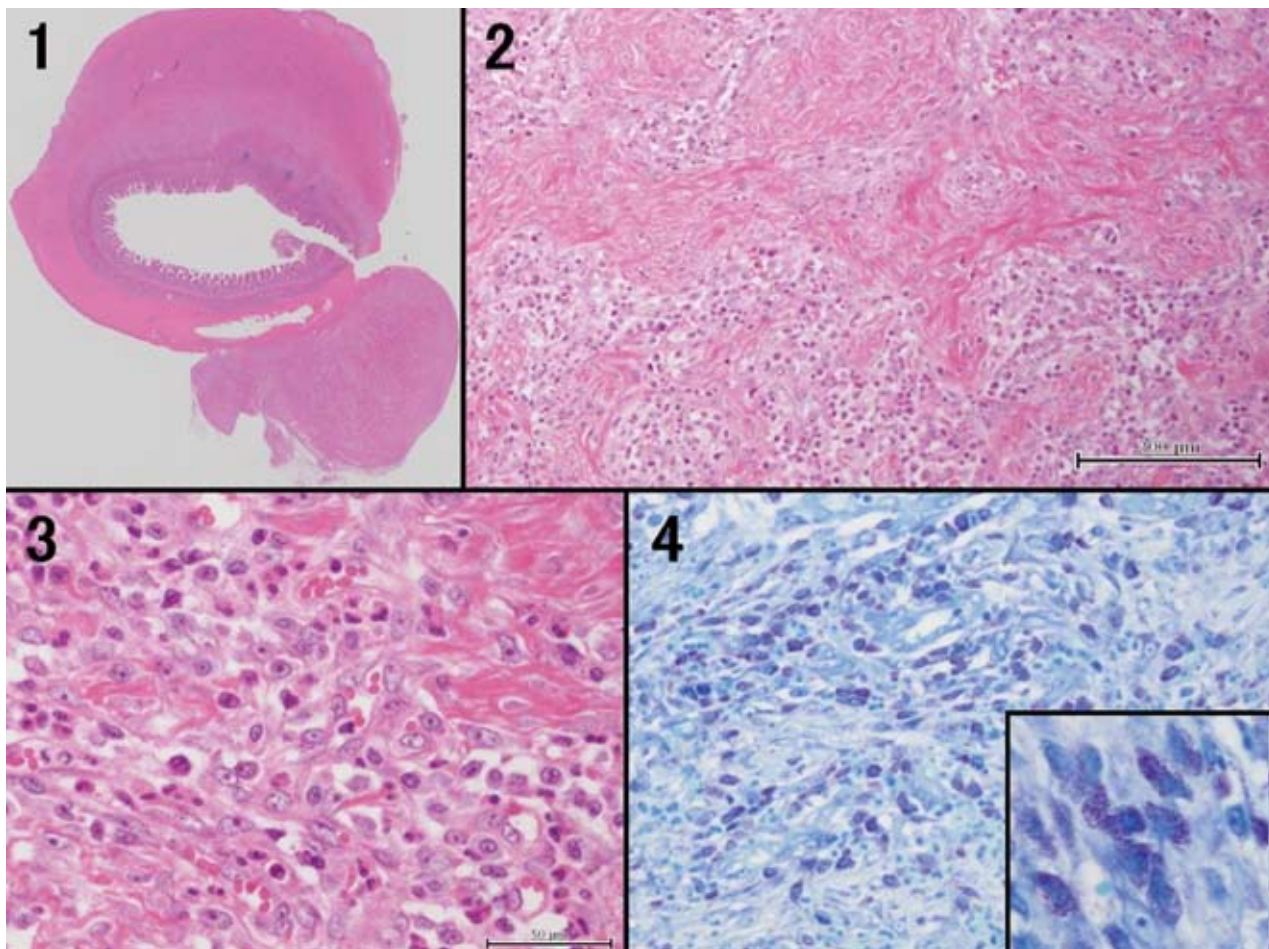
弊所は動物用ワクチンの研究開発、製造という狭い領域での活動ではございますが、感染症の予防、撲滅に向け、微力ながら貢献できれば本望でございます。本年も当研究所に対する皆様方の温かいご指導、ご鞭撻をお願い申し上げますとともに、益々のご健勝とご多幸を祈念致しまして、ご挨拶とさせていただきます。

(理事長)



## ネコの小腸腫瘍

第 54 回獣医病理学研修会 No. 1106 岩手大学



動物：ネコ、アメリカンショートヘア、避妊雌、10歳。

臨床事項：2013年10月に毎日嘔吐しているとの主訴で開業医を受診した。触診で腹部中央に5cm大の腫瘍が触知され、超音波検査でも5.2×2.8cmに至る腫瘍が確認された。試験開腹では、小腸壁や腸間膜において多発性の腫瘍が認められ、その一部が当研究室へ送付された。術後、プレドニゾロンによる治療が行われたが一般状態が悪化し、12月に安楽殺処置がなされた。

肉眼所見：摘出された腫瘍は1.8×1.5×0.9cmをはじめとする乳白色硬結腫瘍であり、小腸の断面では腸管壁の顕著な肥厚も認められた(図1)。

組織所見：漿膜部腫瘍(図2)および小腸の粘膜下組織において、膠原線維の網目状の増生が認められた。膠原線維間では、細胞質が微細顆粒状を呈する円形から多角形、紡錘形を呈する異型細胞や好酸球、線維芽細胞などの増殖が認められた(図3)。筋層の筋線維間においても、異型性を示して微細顆粒を有する細胞の浸潤性増殖がみられ、筋層間神経叢への浸潤像も認められた。トルイジンブルー染色により微細顆粒を有する細胞が異染性を示したことから、それらは肥満細胞と考えられた(図4)。免疫組織化学的染色では、一部の肥満細胞や線維芽細胞がKi-67に陽性を示した。CD3、CD20、Lysozymeに陽性を示すそれぞれの細胞は、病変部においてごくわ

ずかに認められるのみであった。グラム染色では有意な細菌は認められなかった。

診断：猫消化管硬化性肥満細胞腫 Feline intestinal sclerosing mast cell tumor

考察：本症例では、異型性を示す肥満細胞の筋線維間や神経叢への浸潤が特徴であり、一部でKi-67に陽性を示すことから腫瘍性病変であると考えられた。さらに、小柱状の膠原線維増生を伴う特徴的な組織像を示すことから、Halseyらの報告する猫消化管硬化性肥満細胞腫と一致するものと考えられた。猫消化管硬化性肥満細胞腫は猫に特異的な消化管腫瘍と考えられており、密な膠原線維性小柱間における円形から多角形の腫瘍細胞増殖、好酸球浸潤などの特徴的な組織像を示す。本症と類似した組織像を示す疾患として、猫消化管好酸球性硬化性線維増殖症が知られているが、この疾患は細菌感染や異物などに対する肉芽腫性反応に起因すると考えられており、本症例ではグラム染色で細菌等は検出されず、肉芽腫性病変なども認められなかった。

(藤井知世・佐々木淳)

参考文献：

1. Craig, L. E., *et al* 2009. *Vet. Pathol.*, **46**: 63-70.
2. Halsey, C. H. C, *et al*. 2010. *Vet. Comp. Oncol.*, **8**: 72-79.

## 文献紹介

## Infectious bursal disease (IBD) に対する 現在のワクチンの状況

魚谷 勇介

Current status of vaccines against infectious bursal disease

Hermann Müller, Egbert Mundt, Nicolas Eterradossi and M. Rafiqul Islam

*Avian Pathology*. 2012, 41, 133–139.

紙面の都合上主旨については割愛致しました。

## 序論

IBDV は弱齢の鶏に対して急性で伝染性の強い疾病を引き起こす病原体で、最初にこの疾病が報告されたアメリカのデラウェア州ガンボロに由来してガンボロ病とも呼ばれ、当初は腎疾患を示す病態だと考えられた。しかし後に、F 嚢 (the bursa of Fabricius) の萎縮や変性が見られることから Infectious bursal disease (IBD) と呼ばれるようになった。3–6 週齢の鶏が IBDV に感染した場合、F 嚢の萎縮とともに最も高い致死率が認められるが、3 週齢より前に感染した場合、通常ではほとんど症状は無い。IBDV の感染によって免疫抑制が引き起こされると他の感染症にかかりやすくなる上に、ワクチンへの免疫応答が弱くなってしまうため、IBD が経済的に重要な疾病であると世界中で認識されている。IBDV は鶏舎内で 122 日間、飼料と飲水の中では 52 日間に渡りその感染性を維持したというデータがあり、IBD 防除のために養鶏場では厳密な衛生管理を行うとともに、生ワクチンと不活化ワクチンを使用している。

IBDV はビルナウイルス科の 2 本鎖 RNA をゲノムとして 2 つのセグメント (A, B) を持つ、直径 60 nm の正 20 面体構造をしたエンベロープを保有しない RNA ウイルスである。一般的に RNA ウイルスはゲノム校正能が低いいため変異性が高く、IBDV も同様に高い変異性がある。この変異性が高いことや野外環境での未知の選択圧により、1980 年代前半にはそれまでの株とは抗原性の異なる IBDV が発見され、又 1980 年代後半には非常に病原性の強い IBDV (vvIBDV) が発見された。近年のヨーロッパでは病原性の強い IBDV の別の野外株が報告されたため、他の地域でも発生が危惧されており、IBD の状況は複雑化してきていると言える。抗原性や病原性に変化が起こっていることから、ワクチンによる IBD のコントロールはより一層複雑なものになった。

鶏の体内に入った IBDV はまず感染した腸管組織

内のマクロファージの中で複製され、F 嚢に移動して B 細胞内で増殖する。鶏の免疫機構において、F 嚢はリンパ球系幹細胞が免疫応答性の B 細胞に分化・成熟する場である。F 嚢の発達が未熟な 1 週齢未満の鶏が最も IBDV に感受性が高く、孵化後すぐに能動的な免疫が必要になる。親鶏由来の移行抗体の存在は能動的な免疫を獲得するまでの間難を守るためにはとても重要であるが、早期のワクチネーションに影響を与えてしまう。IBDV に対する移行抗体の半減期はレイヤーでは 6–7 日、ブロイラーでは更に短く 3 日程度と考えられており、これを考慮してワクチネーションプログラムを組む必要がある。しかしながら野外の農場では、移行抗体が非常に高いこと、孵化日の違いにより抗体に差があることから、最適なワクチネーションの時期を決めるのは難しく、移行抗体と生ワクチンの干渉はいまでも大きな課題である。そこで、より効果的に IBD を防除するために、新しい技術を用いた次世代型のワクチンが開発されてきた。

## 従来型の IBD 生ワクチン、不活化ワクチン

生ワクチンは標的とする組織に感染することによって細胞性免疫と液性免疫を誘導し、アジュバントを必要とせず大規模な鶏群への投与に適しているが、時には水平感染や病原性の復帰などにより生産成績の低下を招いてしまう。ただ、一般的に IBD 生ワクチンは卵や鶏胚での継代を繰り返すことにより、元の親ウイルスの免疫原性を維持しつつ、重篤な発症や免疫抑制を引き起こす能力は減弱している。

商業的に最も利用されている IBD 生ワクチンは“mild”に分類される従来型病原性株で、通常レベルの移行抗体下においてワクチンの効果は乏しく、また vvIBDV に対しても十分な効果は得られない。“intermediate”、“intermediate plus”および“hot”に分類されるワクチン株は、“mild”に分類されるワクチン株より免疫原性が強く、高いレベルの移行抗体下でもワクチンをテイクさせることができる一



方、F囊へのダメージも大きく、免疫抑制を引き起こす恐れもある。これらのタイプの生ワクチンによる免疫はvvIBDVのような病原性の高いものや抗原性の異なる変異株に対して完璧とは言えないが、安全性と有効性は十分に魅力あるものである。農場で多くの鶏に生ワクチンを均一に投与することは非常に高度な技術を必要とする。それは農場ごとに鶏の状態や環境、あるいは人によってワクチン投与の技術が異なるためであり、ワクチネーションプログラムの結果を考察する際、この違いを過小評価してはならない。

不活化ワクチン、サブユニットワクチン、ウイルス抗原の組換えタンパク質などの非増殖性の抗原は、アジュバントとの混合や複数回の注射、あるいは生ワクチンによる免疫後のブースターとして使用しなければ十分な免疫効果を得ることができない。繰り返して免疫をする分ワクチンコストも増大するため、通常、これらのワクチンの利用は雛に高いレベルの移行抗体を持たせることを目的として種鶏に限定される。しかしながら、病原性の強い株に高度に汚染されている地域では10日齢前後の雛にも用いられている。

不活化IBDワクチンの大部分はwater-in-oil (WO) エマルジョン化されたもので、他の抗原も含む多価混合ワクチンが一般的である。不活化IBDワクチンを投与するとIBDV特異的T細胞や、炎症反応が誘導される。野外感染から雛を守るのに十分なレベルの移行抗体を産生させるためには、生ワクチンで免疫後に不活化ワクチンをブースターとして用いる組み合わせが最も効果的である。

### 遺伝子組換え IBD 生ワクチン

ゲノムのセグメントAにコードされているウイルスのカプシドタンパク質VP2は、抗体依存性の中和や防御に関係する免疫原性を保有しており、前駆体であるVP0が分解される過程で生成される。これまでIBDVゲノムの2つのセグメントの塩基配列が解読され、リバーシジェネティクスの研究が進められてきた。この技術により、vvIBDVのVP2をコードしている領域に部位特異的な変異を誘発した組換えIBDVが作成されている。しかし、その組換えIBDVを感染させた鶏から病原性復帰したIBDVが分離されたため、安全な生ワクチン株を作るためには複数の変異をゲノムに入れる必要があると考えられる。リバーシジェネティクスの技術により作られた組換えIBDVは、従来型の株および変異株に対しても同様に効果が見られる。病原性を持つIBDV血清型1のあるゲノム上の領域を非病原性であるIBDV血清型2の領域と置き換えたキメラウイルスでは、血清型1の特徴であるF囊濾胞へのダメージ

を認めずに高い中和抗体価が誘導されたため、有力なワクチン株候補として考えられている。しかし他のIBDV生ワクチン同様、これらの組換えワクチンには移行抗体との干渉という課題があり、未だ商品化に至っていない。

### サブユニットワクチン

近年、IBDVの主要な防御抗原であるVP2を組換えタンパク質として発現させる多くの研究が報告されている。VP2の中和エピトープは立体構造に依存しており、VP2を変性させると鶏に防御免疫を誘導することはできない。また、変性後に立体構造を還元させたVP2も鶏体内で中和抗体を誘導することができない。これまでに、VP2を発現させるために大腸菌、酵母、鶏痘ウイルスおよびバキュロウイルスなど様々な組換えタンパク質発現系が用いられてきた。組換えにはVP2をコードしている領域のみ、あるいはポリプロテインの遺伝子領域が用いられ、効率的なタンパク質精製のためにポリヒスチジンタグが用いられている。バキュロウイルスで発現した後に管状構造をとらせるよりも、カプシド構造をとらせた方がより免疫効果が高いこともわかっている。免疫効果を高める目的で、VP2と鶏由来のインターロイキン2を融合して発現させた組換えタンパク質もワクチン候補として試験されている。IBDV特異的なモノクローナル抗体と結合性を示すペプチドを含むように設計されたマルチミモトープタンパク質r5EPISが、新しいIBDVのミモトープワクチン、サブユニットワクチン候補として考えられている。現在では3種類のVP2サブユニットワクチン（バキュロウイルス、大腸菌もしくは酵母により発現）がいくつかの国で販売されているが、サブユニットワクチンは非増殖性の抗原であり、注射による投与や追加免疫が必要となるため使用は限定されている。VP2のみを利用した組換えサブユニットワクチンは、野外株感染とは異なりIBDVのVP3に対する抗体を誘導しないため、ワクチン鶏群と野外株感染鶏群を識別するDIVA (Differentiating infected from vaccinated animal) システムの構築にも有用である。

### IBDV 免疫複合ワクチン

新しいコンセプトのワクチンとして免疫複合ワクチン(Icx)がある。IcxはIBDVに対して非常に強い免疫を示す鶏の血清から抽出した抗体と、IBD生ワクチンを組み合わせて構成されている。このワクチンは移行抗体の存在下でも有効であり、マレック病や鶏痘のワクチンを*in ovo*で投与する時期に同様に投与できる、あるいは孵化後すぐに皮下投与で

きることが大きな利点である。有効性を攻撃試験で確認したところ、IBD 生ワクチンと同等以上の効果が認められた。作用メカニズムを調べるために Icx と生ワクチンを *in ovo* 投与後から定期的に調べて比較したところ、両方のワクチンで IBDV は F 嚢と脾臓の B リンパ球、マクロファージおよび濾胞樹状細胞内に認められたが、Icx の方では 5 日ほど遅れてウイルスが検出された。他の研究では、SPF 鶏を用いた場合 14 日齢の F 嚢で最初にウイルスが検出され、移行抗体を持つブロイラーを用いた場合 17 から 21 日齢で検出された。Icx で免疫すると、F 嚢と脾臓の B リンパ球へのダメージが少ないにも関わらず、多量の IBDV が脾臓と F 嚢の濾胞樹状細胞内に認められた。近年では、IBDV に対する組換え中和抗体が開発されており、実験的に Icx に用いられている。

### DNA ワクチン

外来性の抗原に対する免疫反応は、目的とする抗原遺伝子をコードした DNA を宿主細胞に導入することによって可能になる。この方法によって宿主細胞内で抗原を発現すると、その抗原に対してもともと存在する特異抗体の悪影響を受けずに、新たな特異抗体と細胞傷害性 T 細胞の誘導を促進できる。DNA ワクチンについて非常に多くの研究が行われてきたが、鶏体内で十分な免疫反応を誘導した成功例は少ない。IBDV のポリプロテイン領域をコードした cDNA は VP2 領域をコードした cDNA よりも効果的であり、IBDV 特異的 cDNA とインターロイキン 2 あるいはインターロイキン 6 をコードした cDNA を同時投与することでワクチン効果が上昇する。DNA ワクチンを *in ovo* 投与あるいは 1 日齢で投与後、不活化またはベクターワクチンで追加免疫をしたところ、攻撃試験で防御できる免疫が誘導された。DNA ワクチンのみを *in ovo* 投与する検討も行われてきたが、追加免疫無しでは防御に十分な免疫を誘導することができていない。*Lactococcus lactis*、*Salmonella Typhimurium* および *E. coli* を IBDV の cDNA ワクチンのベクターとして用いた試験では、発現した IBDV タンパク質が細菌の細胞壁を透過することが難しいためか、良い結果は得られていない。

### ウイルスベクターワクチン

ベクターワクチンとはドナーである目的とする生物の遺伝子を、ベクターとなる他の生物のゲノムへ挿入することで両者への免疫反応を引き起こせるように設計された遺伝子組換えワクチンである。鶏痘ウイルス (FPV)、ニューカッスル病ウイルス

(NDV)、七面鳥ヘルペスウイルス (HVT)、マレック病ウイルス (MDV)、鶏アデノウイルス (AAV) や T4 バクテリオファージが IBDV の VP2 を発現させるベクターとして用いられている。HVT は移行抗体の影響をほとんど受けないため、長い間マレック病に対する安全で効果的なワクチンとして用いられており、IBD や他の疾病のベクターとして有力視されている。既にいくつかの HVT + IBDV-VP2 ベクターワクチンが *in ovo*、あるいは 1 日齢時の皮下投与用に開発されて諸外国で承認を得ている。野外での有効性については、移行抗体の影響を受けることなくワクチンテイクし、30 日齢に vvIBDV で攻撃したところ 93% の鶏で防御したと報告されている。さらに、ベクターワクチンは抗原性の異なる IBDV に対しても防御効果があることもわかっている。サブユニットワクチンと同様に、VP2 のみを発現するベクターワクチンであれば DIVA システムの構築に有用である。

### まとめ

IBDV が発見されて 40 年以上経つが、いまだに世界中の養鶏産業において脅威となっている。1980 年代前半に抗原性の異なるウイルスが出現した後、1980 年代後半には vvIBDV が顕在化してワクチンによる制御をより困難なものにしている。さらには、近年では早期の生ワクチン投与における移行抗体との干渉が重要な問題となっている。現在は *in ovo* 投与やベクターワクチン等の新しい技術を用いることにより、高い移行抗体下でも効果的に免疫を付与できるようになってきた。多くの国で *in ovo* 投与のシステムが普及しつつあり、マレック病や IBD 等の疾病に対してより自動化された大規模なワクチン投与ができるようになってきている。ベクターワクチンは近い将来、IBD の防御と制御を持続的で効果的なものにする可能性がある。しかしながら、厳しく規制される組換えワクチンでは MDV や IBDV の非常に病原性の強い株が新たに発生した時に簡単には対応できないため、その有効性を今後も維持していくことは難しいのではないかと考えられる。病原性の強い新しい IBDV がどのように発生するのかについて、疫学的な観点からはまだ解明されていない。将来、新しい IBDV が発生した時には、従来通りの方法で弱毒化するよりも、既存のワクチン株と新しい IBDV の VP2 遺伝子を入れ替えた方がより早く有効なワクチン株を作出できる可能性がある。当然のことながらこういう自体に備えて迅速な対応をとるためには、今後も野外ウイルスと疾病の発生状況について常にモニタリングしておく必要がある。

## *Pasteurella multocida* に対する免疫法の発展

大 嶋 篤

Development of immunization trials against *Pasteurella multocida*.

Ahmad TA, Rammah SS, Sheweita SA, Haroun M, El-Sayed LH.

*Vaccine* 2014, 12 ; 32 (8) : 909-17.

紙面の都合上要旨及び一部文章については割愛致しました。

### 1. 序論

家畜動物は我々の生活に非常に重要である。家畜は、タンパク質、ビタミン、日用品、卵、毛皮類の様な多くの必需品の主原料である。動物も人間と同様に病気に罹患し、獣医師による適切な治療を必要とする。動物の感染症は、特に家畜間で急速に伝播する微生物に起因する場合は深刻な大発生を引き起こす。

抗生物質はこの様な微生物感染をコントロールする主な手段であるが、動物における感染を制御するためには、新しく効能のある薬物を見つけなければならないという欠点がある。さらに畜産物への抗生物質の残留は、間接的に人間の健康に影響を及ぼす。家畜動物の感染症をコントロールするには、第一に防疫対策が重要である。ワクチンは感染する前に疾病による臨床症状を押さえるために用いられるのと同時に、集団レベルでの感染をコントロールするために用いられる。動物用のワクチンは、伴侶動物の健康と福祉の改善及び家畜動物と野生動物双方から人間への伝染病を防ぐのに重要な役割を果たす。

呼吸器感染症は羊、ヤギ、ウサギ、トリ及びその他の家畜動物において、著しい経済的損失の原因となる。それは主に有害な生理的ストレスあるいはウイルスと細菌の複合感染によって起こる。これらの感染症は、感染した動物において50%に届く様な高い死亡率に達することもある。家畜における呼吸器感染症の主な原因の一つとして *Pasteurella multocida* がある。この病原体は肺炎、性器感染症、膿瘍及び敗血症を発症し、生産性の低下と高い死亡率につながるため、深刻な経済的損失を引き起こす。*P. multocida* は夏期には家兎全体の20%に認められ、9月から10月には50-60%に到達し、3月から4月には他の病気が増加して徐々に減少し、7月から8月の間が最低となる。一方、子羊では生後10-12時間後に高い死亡率を示し、そして3ヵ月齢以上の羊では5月、6月及び7月に発生が認められる。呼吸器感染症は全世界の牛の死亡原因の30%を占め、

肉牛産業において、毎年北アメリカだけで一億ドルの損失がある。さらに *P. multocida* は養豚、養鶏及びチンパンジーに大きな経済的損失をもたらす。

*Pasteurella* 属はかつて *Mannheimia* 属に分類されていた。*P. multocida* は非運動性の莢膜を持つ通性嫌気性のグラム陰性球桿菌である。CPSに基づく *P. multocida* の血清型別によると、最も病原性を有する血清型はA1、A3、A1,3、A4、B2及びD1である。多くの動物の鼻咽頭、呼吸器及び消化管に感染し、パスツレラ症と呼ばれる病気を引き起こす。ストレス条件下において、片利共生菌である *P. multocida* は宿主の免疫系を抑え、鼻咽頭で増殖し、肺に広がる。鳥類の家禽コレラ (FC)、水牛の出血性敗血症 (HS)、豚の萎縮性鼻炎 (AR) 及びウサギの化膿性鼻炎 (スナッフル) の原因となる日和見性の病原体である。

パスツレラ症は重篤であり、家畜に悪影響を与える伝染性の高い疾病である。そのコントロール方法は複雑で治療は高額であり、長期に渡り、効果的ではない。抗生物質の使用はパスツレラ感染を制御するために有効な方法である。しかしながら、約80.5%の *P. multocida* が薬剤耐性を示し、抗生物質の使用には限界がある。薬剤耐性菌をコントロールするための新しい抗生物質の開発が行われてきたが、製薬会社はグラム陰性菌に特異的な少数の抗生物質を生み出せただけであり、感染を予防することが疾病制御の有効な手段と考えられた。

### 2. 予防及び免疫療法

科学者達は安全で有効な制御システムが早急に必要であったため、この疾病を防止するために防疫対策を用いた。防疫対策が感染の拡大を最小限にし、損失を抑える優れた方法であることが証明されたが、これらの方法は疾病の拡大を管理するには十分に効果的ではなかった。免疫療法は野生動物の感染症に対する予防と治療について革新的な変化をもたらした。免疫促進物質はナチュラルキラー細胞の数ある



いは機能を増強する物質であり、免疫反応を増加させる。Tリンパ球から分泌されるマクロファージ活性化因子によって、鶏の細胞性免疫が活性化された。弱毒化された *P. multocida* のいくつかの構成物及び菌体そのものは、鶏の呼吸器における食細胞の活性を増加させた。しかし、著者の知る限り、*P. multocida* に対する非特異的な免疫反応を増強する特定の製品はない。

## 2.1. 受動免疫

1975年から1990年の間のいくつかの研究によって、Clemson大学の *P. multocida* ワクチン (CU ワクチン)、チオシアン酸カリウム抽出した *Pasteurella* 抗原及び加熱死菌に対する抗血清の上昇によって、七面鳥の幼雛、ウサギ及びマウスそれぞれに免疫を付与することが証明された。1991年の研究では、*P. multocida* の外膜タンパク質 (OMP) に対するモノクローナル抗体 (mAbs) はウサギとマウスのパストツレラ症に対して有効な免疫を付与し、肺での菌の増殖を抑制した。さらに、1997年から2007年の間に始まった研究によると、*P. multocida* の硫酸アンモニウムタンパク質分画 (PSAP)、外膜タンパク質 H (OmpH)、Omp87、OMP の混合物は、マウス、ウサギ及びウシにおいて同じ菌株の感染に対して有効である事が証明された。細菌の糖タンパク質に対する抗血清は、血清型の異なる菌での攻撃に対する交差防御を鶏に付与した。リポポリサッカライド (LPS) に対する mAbs が上昇しても防御の有効性が認められない、あるいは部分的であるにもかかわらず、*P. multocida* の LPS を模倣したタンパク質に対するポリクローナルな抗イデオタイプ抗体は同じ菌株で攻撃されたマウスを *P. multocida* の感染から防御した。

## 2.2. 能動免疫

ワクチン投与は *Pasteurella* に対する防御を動物に与える最も効果的かつ経済的な方法であり、パストツレラ症の症状を最小限にする。以下の段落では、*Pasteurella* spp. に対する有効なワクチンを製造するための試みをたどる。

### 2.2.1. 全菌体ワクチン

このワクチンは第一世代ワクチンと呼ばれる。望ましい免疫応答を引き出すために、全菌体を不活化あるいは殺菌したもの、生きたまま弱毒化したものあるいは細菌ライセートが用いられる。

#### 2.2.1.1. 死菌ワクチン

不活化ワクチン (バクテリア) は様々な方法、例えば熱、乾燥、ホルマリン、フェノールあるいはアジ化ナトリウムによって殺菌された *Pasteurella* か

ら作製されている。Heddleston 及び Hall は、ホルマリン不活化した *P. multocida* を用いて鶏を免疫することで、元株の感染に対して有効性が高いことを証明した。Heddleston 及び Rebers らによって、宿主を通過させ、*in vivo* で増殖させた *P. multocida* をホルマリン不活化したワクチンについて研究が行われた。彼らは製造したバクテリアが細菌による攻撃に対して高い交差免疫を誘導することを明らかにした。後に、その細菌の安全性と有効性は子羊を用いて検証された。しかしながら、2004年に、Dowling らは肺に投与されたホルマリンで不活化した *P. multocida* ワクチンが、同じ菌株の攻撃に対して子牛に防御免疫を誘導することを証明できなかった。

ホルマリンで不活化した *P. multocida* から製造された、油中水滴型エマルジョン細菌ワクチンは、同じ菌株の攻撃から家禽を防御し、弱毒ワクチンより七面鳥の感染数を減少させ、全身性の抗体のみを誘導した。ベルギーの獣医学部の科学者たちは、1980年から1987年の間、ホルマリンで不活化したオイルアジュバント *P. multocida* ワクチン (OAV) に挑戦し続けた。彼らはそのワクチンが与えた免疫応答が弱く、結果としてマウスに局所の炎症と病変が認められたことを明らかにした。しかしながら、他の科学者達が加熱殺菌した *Pasteurella* を用いて、アヒル、子ウシ及びマウスにおける有効性を証明した。加熱殺菌された OAV は家禽における局所反応を減弱し、同じ菌株による攻撃に対してマウスに60%の交差防御を付与した。

異なるアジュバントの有用性を評価するためにいくつかの研究が実施された。ウサギに *P. multocida* 感染に対する免疫を付与するためにエジプトの蜜蝋を用いてホルマリン不活化 *P. multocida* が製造され、ワクチンの有効性が改善されることを証明した。さらに、サポニンを含む OAV は、マウス及び子ウシにおいて出血性敗血症に対する強力な液性及び細胞性免疫を惹起した。

OAV を等量の Tween 80 で再乳化して作製された多価エマルジョンワクチン (MEV) は、バッファローの出血性敗血症を6ヵ月以上防御する有用な製剤であり、ウサギ及び子ウシにおいては1年間持続した。トキシイドを含有する子ウシ用 *P. multocida* 菌体ワクチンは高い免疫応答を惹起した。ミョウバン沈殿抗原を用いたワクチンで免疫されたバッファローは6ヵ月間の防御効果を得られるが、OAV 及び二重エマルジョンワクチンで免疫された場合、出血性敗血症に対して12ヵ月に及ぶ長期間持続する免疫が成立した。*Pasteurella* 不活化ワクチンを改善する他の方法は、多価ワクチンを作製することである。2つの血清型から成る *Pasteurella* 2価ワクチンはウサギをパストツレラ症から防御するのに効果的であり、5価ワクチンは子ウシの症状を軽減するが、



トリの家禽コレラには効果が無かった。

鉄制限下で培養した *Pasteurella* のバクテリアは家禽あるいはウサギにおける交差防御の誘導に失敗した。

バクテリアを用いたワクチン投与には多くの弱点がある。例えば血清型間の交差防御を上昇させる能力を欠いており、その結果として効果が不十分で免疫の持続が短く、病気が発生することもある。さらに、バクテリアは投与部位の炎症を引き起こす。

### 2.2.1.2. 弱毒生ワクチン

非病原性 *P. multocida* はパスツレラ症に対する生ワクチンの材料として頻繁に用いられていた。例えば *P. multocida* 血清型 A3 (P1059) B3、B4 である。これらはウシに 13 ヶ月間の高い免疫を付与するが、母牛では有効性が認められなかった。さらに、マウスは豚由来の *Pasteurella* で免疫された際に耐性を示した。鉄制限下で培養された *P. multocida* 血清型 B2 はウシ及びウサギにおける親株での攻撃に対して高い防御能を付与した。無莢膜型 *P. multocida* はマウス及び幼雛において同じ菌株ならびに異なる菌株に対する防御を誘導した。例えば N-メチル-N'-ニトロ-N'-ニトロソグアニジンの様な変異原物質によって誘導された変異は、有効な弱毒ワクチンを作製する有望な手段であった。非病原性変異型の *P. multocida* M-8283 株及び M3G 株は、飲水投与によって、親株及び異なる株の家禽コレラによる攻撃に対して、高い交差防御を七面鳥に付与した。

Clemson 大学の非病原性 *P. multocida* (CU ワクチン) を用いた弱毒ワクチンは広く研究されていた。高度な防御免疫反応が CU ワクチンで免疫された七面鳥及び鶏に誘導された。1978 年には、生 CU ワクチンによる七面鳥の経口免疫は、バクテリアとは異なり有害な影響がなく、呼吸器における家禽コレラに対する細胞性及び液性免疫を 4 から 6 週間誘導した。生 CU ワクチンを投与された雌の七面鳥では副反応もなく、生存率は 92% に達し、鶏では 95% から 97.5% の間であった。さらに、Bierer と Eleazer、後に Heddleston は、家禽コレラを防ぐため七面鳥への飲水投与による生ワクチンの使用を推奨した。

1977 年、Bierer は飲水中の CU ワクチンの投与濃度を上げることによって、七面鳥でのワクチンによる防御率が増加することを証明した。同じ年、スルファジメトキシシン及びオルメトプリムまたはラバミゾールとの混合給餌によって七面鳥での CU ワクチンの有効性が増加することが証明された。1980 年代の後期、免疫回数が CU ワクチンの有効性を増加させる明確な要因であることが証明された。鶏において、CU ワクチンによる 2 回あるいは 3 回の免疫が 1 回免疫よりも高い防御能を付与した。同様に免疫の経路は免疫の有効性に影響を与えた。

CU ワクチンによる七面鳥の繁殖雌の経口免疫及び肉用鶏の経口ならびに翼膜穿刺法は軽度な副反応はあるものの、25-30 週続く高い免疫応答を誘導した。しかし、七面鳥における翼膜穿刺法を介した高濃度ワクチンによる免疫は翼に重度の障害を引き起こした。上記と同様の防御期間は鶏の皮下免疫及び七面鳥の経口免疫によっても達成された。また、トリの週齢及び種類といった要因が有効性に影響を与えた。七面鳥及び繁殖雌において生 CU ワクチンの有効性が明確に証明されたが、鶏は家禽コレラから効率的に防御されず、生 CU ワクチンで免疫されたブロイラーは、免疫された鶏の週齢の経過に伴って抗体価及び免疫応答が増加した。

弱毒化導入のさらなる方法にはストレプトマイシンの利用がある。ストレプトマイシン依存性 *P. multocida* ワクチンはウサギにおける親株の攻撃に対して完全な防御を与え、七面鳥の家禽コレラを防いだ。しかしながら、ストレプトマイシン依存性 *P. multocida* A3 変異株は同じ株及び異なる菌株の攻撃によるパスツレラ症からウサギを防御したが、A12 株では防御が認められなかった。ストレプトマイシン依存性 *P. multocida* A3 及び B の生ワクチンは副作用がなく、ウシの出血性敗血症を防御した。

*P. multocida* 毒素遺伝子欠損株を用いた弱毒生ワクチンはマウスの萎縮性鼻炎に対して有効であった。*P. multocida* 血清型 B2 の *aroA* 欠損株は出血性敗血症に対する子ウシ及びマウスのワクチンに用いられた。この安全な製剤は親株の攻撃に対して防御を誘導した。*P. multocida* のマーカーフリー *aroA* 欠損株は異なる菌株に対する交差防御免疫を誘導した。同様に、鶏を家禽コレラから防御するために *P. multocida* 血清型 1 と 3、両方の *aroA* 変異株生ワクチンを使用することによって交差防御が誘導された。*P. multocida* 血清型 B2 由来の *aroA* 欠損株を用いた弱毒ワクチンはマウスの出血性敗血症を防御した。

温度感受性 *P. multocida* 変異株生ワクチンで免疫された豚は親株の感染に対して液性免疫が誘導された。一方、高濃度の *P. multocida cexA* 変異株 (PBA875) を用いたマウスの免疫は *P. multocida* の感染に対して高度な防御を示した。さらに、莢膜欠損型 *P. multocida* (AL18) を用いたマウスへのワクチン投与は野外株の感染に対して高度な防御免疫を誘導した。しかしながら、不活化野外株あるいは不活化 AL18 株を用いたワクチンは免疫を誘導することができなかった。子牛の弱毒 *P. multocida* 生ワクチンは抗体価を上昇させる可能性を示したが、動物の健康状態あるいは生産性は改善しなかった。他の例としては N 末端短縮断片型 *P. multocida* 毒素 (N-PMT) を発現した *P. multocida* 弱毒生ワクチンがある。これは豚の野外株の攻撃に対する強力なワクチンとして有用である。2012 年、N-PMT のみを

発現する弱毒 *P. multocida* がマウスでの高い抗体誘導能を示したことで、萎縮性鼻炎を防御するワクチンとして用いられた。

弱毒生ワクチンの主な利点は、不活化ワクチンに比較して血清型間の交差防御と高い細胞性免疫を誘導する点である。しかしながら、全身感染及び病気の発症を引き起こすことがある。

### 2.2.1.3. 細菌ライセートの利用

1968年、科学者達は不活化した微生物のライセートから調製された *P. multocida* を経口投与することによって、同じ菌株の攻撃に対して鶏及び七面鳥に高い防御能を誘導することを発見した。*P. multocida* のチオシアン酸カリウム抽出物 (PTE) は鶏に対して高い免疫を付与し、家禽コレラに対する感受性を低減した。この防御は主に抽出物の LPS 及びタンパク成分によるものである。1996年、Suckowらは *P. multocida* の PTE がコレラ毒素 (CT) と共に元株の攻撃に対する免疫応答を強化することを発見した。

*P. multocida* の無細胞培養ろ過液は七面鳥のパスツレラ症に対して高い免疫を与えるが、無ろ過でなければ家禽コレラに対する七面鳥への交差防御を誘導しなかった。この防御は主にエンドトキシンによるものであった。56°C、1時間熱処理した *P. multocida* の全菌体ライセートは七面鳥に完全な交差防御を与え、一方トリプシン処理したライセートは50%の交差防御、ペプシン処理したライセートは交差防御を示さなかった。超音波処理されたライセートは熱処理されたものより高い防御を付与した。

*P. multocida* 様グラム陰性細菌での PhiX174 geneE の発現は溶菌を引き起こし、「the recombinant ghost system」と呼ばれる非生ワクチンである細菌ゴーストを形成させた。*P. multocida* のゴーストで免疫されたウサギ及びマウスは元株の攻撃に対して高い免疫応答を示した。このワクチンには簡便な製造方法、安全性及び有効性といった多くの利点がある。

*P. multocida* ライセートの上清分画にアジュバントを追加すると、七面鳥において、元株及び異なる株での攻撃に対して、その防御能力を高めた。しかしながら、このアジュバントを用いた全菌体ライセートでは防御において同様の効果を与えなかった。2年後、*P. multocida* の全上清を可溶化して得られた膜小胞は、*P. multocida* で攻撃された七面鳥に防御能を賦与した。*P. multocida* に対する最も最近のワクチンは外膜タンパク小胞 (OMV) を基にしている。これらはグラム陰性菌の外膜から突き出た小球体である。これは LPS やリン脂質のような異なる膜タンパク質から成っている。OMV によるマウスの鼻腔内免疫は異なる株に対しても顕著な液性及

び粘膜免疫を誘導した。

### 2.2.2. サブユニットワクチン

「第二世代のワクチン」とよく呼ばれるサブユニットワクチンは免疫を誘導する病原体のタンパク質や多糖類の様な病原体の単一の免疫原性成分から成る。1972年、Bapat 及び Sawhney はウサギのワクチン候補として *Pasteurella* の莢膜抗原について研究を行った。*P. multocida* の高濃度の莢膜抗原は HS に対して14ヵ月続く防御を家畜牛に与えることが後に証明された。*P. multocida* の LPS はパスツレラ症からマウスを、家禽コレラから七面鳥を守るために有効なツールであった。*Escherichia coli* (J5) のコア領域の LPS 変異株がウサギのパスツレラ症に対して交差反応を示す有用な予防薬となることが明らかとなった。*P. multocida* 毒素 (PMT) を含むワクチンによる免疫は鼻炎から豚を防御し、そのホルマリン不活化トキシドは母豚でも有効性を保持していた。熱処理によって不活化された PMT はパスツレラ症からウサギを防御した。*P. multocida* D 型の皮膚壊死毒素 (DNT) で免疫された豚は高度な液性免疫が惹起され、ラットでは元株による攻撃を防御した。さらに、*P. multocida* バクテリントキシド (BT) は、ウサギにおいて、PMT 単独で誘導されるより高い相乗的な防御免疫を誘導した。

ワクチンにおける *Pasteurella* の外膜タンパク質 (OMP) の利用は1991年に始まった。ウサギにおいて、*P. multocida* OMP のワクチンは元株の攻撃に対して肺炎の症状を軽減する能力を持ち、ウサギ及び子ウシでの白血球の貪食能を高めたが、マウスではアジュバントと共に投与されなければ効果がなかった。鉄制限外膜タンパク質 (IROMP) を基にしたワクチンはウサギ及び子ウシに免疫を与えた。*P. multocida* の OmpH タンパク質は、高い抗体価を誘導し、T細胞の増殖能力を高め、マウスに元株の攻撃に対する免疫を付与する有効なワクチンとして用いられた。最近では、熱変性可能な OmpA ファミリーが *P. multocida* に対する細胞性免疫を強化するのに重要な役割を果たしていることが証明された。OMPに加えて、分子量 39 kDa を示す細菌のアドヘシン (Cp39) は元株に対する交差防御を付与した。2002年、鳥類及びその他の動物は、グラム陰性菌に対して、*Pasteurella* spp. より産生された精製シデロフォア受容体タンパク質を含むワクチンを投与された。2008年、*Pasteurella* のリポタンパク質 E (PlpE) を含むサブユニットワクチンの利用 (リポタンパク質 B を除く) は、その時点では、副作用がなく、革命的発見であった。

### 2.2.3. 組換えワクチン

組換えワクチンあるいは第三世代と呼ばれるワク



チンの利用は *P. multocida* に対するワクチン開発において注目すべき役割を果たした。最初の研究は1994年から開始され、無毒変異型組換え *P. multocida* 毒素 (rPMT) は豚の鼻炎に対する高い免疫応答を誘導した。これは、*P. multocida* 毒素の組換え N 末端 (rPMT-N) の3つの断片から成り、高い抗体価及び初乳中への高レベルの移行抗体を付与するワクチンであった。rPMT とバクテリンから成る新規混合ワクチンの利用は豚における疾病の防御に成功した。しかしながら、1997年に、組換え P6 様タンパク質で免疫された七面鳥は家禽コレラに対する防御能力を欠いていた。10年後、韓国において、Kim らは不完全な組換え OmpH が豚及びマウスのパストレラ症を防御することを明らかにした。加えて、組換え OmpA はマウスにおいて、強力なしかし防御に有効ではない免疫を誘導した。2008年、*P. multocida* A3 の OmpH を発現する遺伝子組換えタバコは、植物を利用した家禽コレラに対するワクチンを開発するための担体として利用可能であることが証明された。

鶏及びマウスにおいて、組換え接着タンパク質 (rCp39) を用いることによってパストレラ症を防御した。遺伝子組換え繊維状赤血球凝集素ペプチド (rFHAB2) は、七面鳥における家禽コレラ及びヤギにおける HS に対して高い免疫応答と交差防御を付与した。組換え *P. multocida* リポタンパク質 (PlpE) はマウス及び鶏に異なる株の攻撃に対する交差免疫を誘導した。組換え PlpE あるいは OmpH とリポタンパク質 E (PlpE) の融合遺伝子 (PlpE-OmpH) は、*P. multocida* による子牛の輸送熱に対するワクチンとして利用され、高い有用性を示した。2011年、Hussaini らは *P. multocida* 血清型 B 由来の組換え ABA392 クローンが、マウスの出血性敗血症に対して 83% の免疫を付与することを証明した。同グループは後に、*P. multocida* 血清型 B のサブクローン CSI57J がマウスの HS に対するワクチンとして有用なツールとなることを証明した。

#### 2.2.4. DNA ワクチン

これらのワクチンは第四世代のワクチンとして知られている。*P. multocida* 毒素 (PMT) 遺伝子由来の DNA ワクチンは、マウス及びブタ由来株の感染に対する防御能力を有していた。2011年、インドでは、外膜タンパク質の DNA ワクチンが、子ウシ及びバッファローの出血性敗血症に対する有用なワクチンとして利用可能か研究が行われた。2011年、中国では、*P. multocida* の pOmpH 及び pOmpA の様な OMP-DNA ワクチンが鶏のパストレラ症に対して、部分的な防御を誘導可能なことが証明され、一方、pOmpHA 融合ワクチンが弱毒ワクチンより高い防御能を付与することが明らかとなった。2012

年、OmpH、PlpEN 及び PlpEC から成る3つの DNA ワクチンの可能性について研究が行われた。上記の研究により、これらの製剤はマウスにおいて免疫原性を有しているものの、*P. multocida* に対する防御能を持たないことが明らかとなった。1年後、pcDNA-OmpH + pcDNA-OmpA、pOmpH + pOmpA 及び融合 DNA などの2価の混合ワクチンは、鶏の家禽コレラに対して有効であった。しかし、単味の DNA ワクチンの有効性は限定的であることが明らかにされた。

### 3. 結論

いくつかの病原微生物は畜産業界に深刻な損失をもたらす。呼吸器感染症は集団内で急速に拡大し、さらに他の集団に拡散し、結果として大規模な発生を引き起こす。パストレラ症は小規模な局所感染から致命的な敗血症まで様々な症状を引き起こす。パストレラ症は、通常ある種の病原体では拡大が制限される様な低湿度及び低温度の地域でさえ発生し、最も広範囲に起こる疾病の一つである。この疾病は、特にバッファロー、家禽及びウサギといった家畜に悪影響を及ぼす伝染性の高い疾病である。化学療法は、薬物を投与された家畜の肉を食べる消費者にとって、健康を害する可能性があり、また、生産者にとっても薬物の投与が有効でない場合、治療の長期化と経費の増加を招くため効果的ではない。防疫対策は病原体の拡散を抑える助けとなるだろうが、免疫療法が疾病を防ぐのに最も有用な方法である。細菌の抽出物及び OMP に対する抗血清が感染の抑制に明らかに有効であることが示され、ワクチンの投与が病原体に対する防御に最も重要であった。

*Pasteurella* に対する最も古いワクチンは1950年代中頃から利用されていた。*in vitro* で培養した細菌のホルマリン不活化ワクチンは現在も利用されており、未だに主要な市販ワクチンである。これらのワクチンは、様々な動物種において6-8週の間、元株の攻撃に対して明確な防御を付与することが証明されている。熱殺菌された病原体はホルマリンに比べて半分程度の防御能を付与することが確認された (*Pasteurella* の主なエピトープが、例えばタンパク質のように、熱に不安定な物質であることが示唆される)。宿主を通過させて分離した菌株を用いて製造されたワクチンは、細菌の攻撃に対して高い交差免疫を誘導したが、それは、宿主特異的な製剤という理由で長期間防御が継続せず、以前の *in vitro* で培養したものと比べた場合、半分程度の防御能しか誘導しなかった。さらに、*in vitro* での鉄制限培養によって製造されたバクテリンは、完全な交差防御を達成できないワクチンであり、失敗であった。オイルアジュバント製剤は、ウシにおいてはバクテ

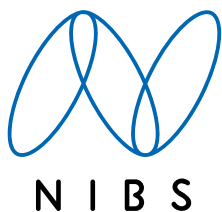


リンの効果は 250 日間に延長し、ヒツジには効果がなく、カモ、鶏、七面鳥及びウサギには一様ではない効果を示し、サポニンの追加はその働きに相乗的であった。防御能は、オイルアジュバントによって影響を受けず、ワクチンの投与回数に相関していた。ミョウバン、フロイントの不完全アジュバント、PMT トキソイド、DNA 及び蜜蝋は、バクテリアの効果を強化するために用いられた。一般的に、不活化されたバクテリアは、交差防御及び長期間の免疫持続を付与する能力がなく、投与部位での局所的な炎症を誘導する。変異原、ストレプトマイシンあるいは病原性のない株を作出するための遺伝子欠損によって *P. multocida* は弱毒化された。これらから作られたワクチンはバクテリアと比べて安全ではないが、交差防御と細胞性免疫を誘導した。また、バクテリアとは異なり、感染した動物にとって治療に使える可能性もあった。弱毒ワクチンは七面鳥に 30 週間、バッファローに 13 ヶ月間、防御能を与え、家禽に経口的に投与された場合には、顕著な有効性を示した。従って、1 回目の不活化ワクチンに対するブースターとしての弱毒ワクチンの利用が試みられた。1977 年の初め、チオシアン酸カリウムによって溶解された細菌は、特にコレラ毒素をアジュバントとして用い、腹腔内投与された場合に、元株による攻撃に対して防御能を有する液性免疫を引き出すことが明らかにされた。ペプシンで処理されたライセートと異なり、熱処理された細菌及び細菌ゴーストの両方は、適度な防御を付与した。この結果から、この細菌の主要な病原性因子が細胞壁のタンパク質であることが確認された。

CPS、LPS、シデロフォア、PMT、DNT 及びリポタンパク質 E といった安全な候補物質の利用に道を示したサブユニットワクチンは、元株の攻撃に対して有効な防御能を付与した。同時に、PMT はバクテリア及び PTE のアジュバントとして頻繁に利用されている。PMT トキソイド、OMP-A/H 及び B2 及び B6 株の IROMP は高い液性及び細胞性免疫を誘導することが可能であった。しかしながら、これらのサブユニットから得られた防御能は元株に

対してのみであり、これらの抽出物の解析は難しい。従って、OmpA、OmpH、接着タンパク質 (Cp39)、繊維状赤血球凝集素ペプチド (FHAB2)、線毛タンパク質、PMT の N 末端及びリポタンパク質 E を製造する試みは 1997 以来継続されている。これらは妊娠動物で有効であり、そしてこの病原体の元株による攻撃に対して高い抗体価を付与した。大規模な獣医学的利用にとっては比較的安価であったため、*Pasteurella* と闘うために DNA ワクチンが取り入れられた。その目的のため PMT、OmpA、OmpH 及びリポタンパク質 E をコードする DNA について研究された。この製剤が液性及び細胞性免疫の両方を誘導したにもかかわらず、2 価の OMPs 製剤として紹介したもの以外は、防御能を有していなかった。しかし、DNA ワクチンは将来有望である。なぜなら、コストに制限されず、技術的限界がないためである。

それぞれのワクチンには長所と短所があるが、理想的なワクチンは、元株及び異なる株の攻撃に対して長期間の交差防御をもたらす、強力な細胞性及び液性免疫を誘導し、治療的な働きがあり、細菌による敗血症ショックを抑制し、同時に反応性がなく、動物に投与するのが簡便で、製造が簡単で、安定性があり、完全に安全で安価なものだろう。*P. multocida* に対する弱毒ワクチンは安全ではないが、異なる株に対する防御能及び治療活性を与える唯一のものである。これらは DNA ワクチンと同様に、液性応答と共に細胞性免疫を付与するという利点がある。さらに、経口的に投与された場合、ほぼ 1 年間防御は継続し、安価で製造が容易である。一方、ほかのすべてのワクチンではこの決定的な条件を欠いている。従って、有害性を軽減することで、弱毒ワクチンの利用を進展させるという試みは正しい狙いである。いくつかの物質は不活化ワクチンの能力を強化することが明らかにされ、特にサポニンを添加された場合あるいは特定の間隔で投与された場合に顕著であった。以上の治療方法は更なる進化のために価値ある挑戦である。



—— 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、研究の永続性を願う気持ちを快いリズムに整え、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。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫

日生研たより 昭和 30 年 9 月 1 日創刊(隔月 1 回発行)  
 (通巻 590 号) 平成 26 年 10 月 25 日印刷 平成 27 年 1 月 1 日発行(第 61 巻第 1 号)  
 発行所 一般財団法人 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(33)1036  
<http://nibs.lin.gr.jp/>  
 発行人 草薙公一  
 編集室 委員/大嶋 篤(委員長)、川原史也、今井孝彦  
 事務/企画学術部  
 印刷所 株式会社 精興社  
 (無断転載を禁ず)