



Title	A2型インフルエンザ生ワクチンに関する研究
Author(s)	中村, 観善
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28732
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	中 村 観 善
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 6 9 5 号
学位授与の日付	昭和 40 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科病理系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	A 2 型インフルエンザ生ワクチンに関する研究
(主査)	(副査)
論文審査委員	教 授 奥野 良臣 教 授 藤野恒三郎 教 授 釜洞醇太郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

インフルエンザ生ワクチンの研究は古くは Burnet ら 2,3 の欧米の研究者によって試みられたことがあるが、不活化ワクチンの研究が始められてからはいずれも中止された。ソ連では 1940 年代の終り頃から現在にいたるまでこの研究が続けられて来ている。著者はインフルエンザ生ワクチンの開発を目的として 1957 年のアジアインフルエンザの流行で分離したウイルスを出発材料として独自の研究を始めた。その結果ソ連とは異なる成績を得た。すなわち現在ソ連では鶏卵長期継代株は弱毒化が進み過ぎて免疫原性がなくなっているのでワクチン株には使用できないとされているが、われわれは 100 代以上鶏卵継代した株でも顕著な抗体上昇を得ることができ、副作用の面でもソ連の成績とは異なる所見を得たのでどちらの方法が合理的であるかについて検討を加えた。以下野外実験の結果にマウスを用いた動物実験の結果加えて報告する。

〔材料および方法〕

ワクチン株は主に A 2 型奥田株と B 型世田谷株 (いずれも発育鶏卵 100 代以上通過) を用いた。接種方法は主にネブライザーを用い、ワクチンを微細霧状にして主に 10 秒間吸入させ抗体の消長および臨床反応について検べた。

〔成 績〕

接種方法の検討：注入法より吸入法の方が少量のワクチンで一様な抗体上昇が得られ、今まで考えられて来たように吸入法によると発熱がさけられないということはない。吸入時間は 10 秒で充分であった。吸入方法として深呼吸、早呼吸、普通呼吸を比較するとほとんど差はないが普通呼吸の方がいくぶん抗体上昇率がよかった。マウスを用いた実験によると 3 秒間吸入法でもほとんど抗体上昇のばらつきはみられない。また抗体上昇、肺コンソリーデーションおよび死亡の効果は吸入時間と正比例

する。

野外実験における副作用の調査：頭痛、異和感、発熱等の全身症状が主で、局所炎症状はほとんどみられない。症状は極めて一過性で、潜伏時間および持続時間はいずれも24時間以内であり半数は12時間以内である。しかしこれらの症状はプラセーボーウクチン接種群にもかなり多数みられるので本当の副作用はわずかであろう。副作用は接種時抗体価の低い人ほど多く、また接種量が一定以上なると発熱等の強い副作用が多くなる。ソ連の生ワクチンと異なり、大人と10才以下の子供とでは特に子供に副作用が多いということはない。1才以下の乳幼児でもほとんど副作用はない。現在実用化されている不活化ワクチンの副作用と比較して特に生ワクチンの副作用が多いということはない。

抗体の Response：接種者の大多数のものはほとんど副作用を示さず著しい HI 抗体の上昇がみられる。HI 抗体だけでなく CFV, CFS および中和抗体の上昇もみられた。HI 抗体と中和抗体の上昇は平行するが中和抗体の方が上昇率が著しい。CFS と CFV 抗体の上昇もだいたい平行するが HI 抗体ほど抗体上昇は著しくない。しばしば HI 抗体の上昇がみられず CF 抗体のみ上昇する場合がある。接種時 HI 抗体価が低いほど抗体上昇率が高く、32 (B型) または80 (A 2型) 以上の高い抗体価をもっているものは抗体上昇がみられなかった。少數例ではあるが HI 抗体の持続は極めて良好で 1年半後でも平均抗体価の低下は $1/2$ 以下であった。この事実から生ワクチンは不活化ワクチンより抗体持続性の点ですぐれているのではないかと思われる。発熱等の強い副作用を示した者の中にかえって HI 抗体の全く上昇しないものが多く (B型ではまだこの現象はみつかっていない), この例では中和抗体の上昇もみられないが CF 抗体の上昇はみられるものとみられないものがあった。抗体上昇率を高くするためにはかなり多量のウイルス量が必要であることがわかった。A 2型においてはワクチンの力価が $10^{5.5}$ EID₅₀/0.1 ml では全く抗体上昇がみられず, $10^{6.8}$ EID₅₀/0.1 ml では一部のものしかみられなかった。 $10^{8.0}$ EID₅₀/0.1 ml 以上で始めて多数の抗体上昇を認めた。紫外線およびフォルマリン不活化ウイルスでは抗体上昇がみられなかった。A 2型と B型を混合した場合はお互に干渉をおこさず両方の抗体が上昇する。動物実験でも同様のことが証明できた。

株の弱毒化：野外実験により副作用および抗体上昇を調べた結果鶏卵長期継代株 7 株は全て弱毒株であり免疫原性は保たれていた。何代鶏卵継代をすれば弱毒になるかを調べた結果 A 2 奥田, 衣笠両株ではそれぞれ 22, 17 代ですでに弱毒であった。(それぞれ 3, 7 代では強毒)。それぞれ 269, 231 代のものでも免疫原性の低下はみられなかった。

伝播性：奥田株について調べた結果接種者からのウイルスの再分離はできなかった。また同居者の抗体上昇はみとめられなかった。

〔総括〕

インフルエンザウイルスのふ化鶏卵長期継代株を用いて新しい型のインフルエンザ生ワクチンの可能性を認めることができた。

論文の審査結果の要旨

インフルエンザ生ワクチンの研究は主にソ連研究者によって行なわれて来た。ソ連のインフルエンザ生ワクチンは弱毒化が充分でない株を用いているので子供に対して反応性が強くまた伝播性が著しいなどの欠点を有する。しかし充分弱毒化すれば免疫原性もなくなるのでワクチン株として使用できないと考えられている。

著者はこの点を改良し、充分弱毒化した株を用いることにより子供に対しても反応性が著しくなく伝播性もないと思われる生ワクチンを作ることに成功した。著者の明らかにした主な点は次の通りである。

- 1) 鶏卵長期継代株は病原性は失なわれているが免疫原性は保持されており生ワクチンの株として使用することができる。
- 2) 接種方法は注入法より吸入法が効果的である。また吸入時間は10秒で充分であることを確かめた。
- 3) 副作用は全身症状が主で局所炎症々状はほとんどみられない。副作用の潜伏期および持続は大多数24時間以内であり半数は12時間以内であった。
- 4) HI抗体の低い者に対しては著しいHI抗体の上昇を示した。
- 5) 被接種者からウイルスの回収はできなかった。

以上本論文は新しい型のインフルエンザ生ワクチンの可能性を明らかにし、インフルエンザ生ワクチンの開発に貢献する有益な研究であると考えられる。