OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ムンプス生ワクチンに関する研究
Author(s)	山西, 弘一
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30634
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【12】

氏名・(本籍)	山西弘一
学位の種類	医学博士
学位記番号	第2500号
学位授与の日付	昭和47年3月25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	**ムンプス生ワクチンに関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 奥野 良臣 (副査) 教授 深井 孝之助　教授 蒲生 逸夫

論文内容の要旨

〔目　的〕

研究室では以前より流行性耳下腺炎（ムンプス）生ワクチンの開発研究が行なわれ、まずムンプスウイルスを発育鶏卵漿尿腔に馴化させ、弱毒化を試みた（1967，法西)。しかしこの馴化ウイルスはやや過弱毒（overattenuation）であり抗体反応が不十分であったのでワクチンとしては適当でなかった。

著者は臨床反応性は少く、抗体産生能の確実な弱毒ウイルス株を見い出すことを第1の目的として研究し、鶏胚羊水腔を通過させる方法を用いた結果、初期の目的はほぼ達成された。

しかし生ワクチンは、適度な弱毒株を見い出しても、それが安定であることが必須条件であるので、継代によっても生物学的、免疫学的性質の変らぬ安定な株を得ることを第2の目的としてプラーク・クローニングによる株の選択を行なった。第3は弱毒化の marker を見い出すこと、次いで接種者の追跡調査を行ない、このワクチンによる感染防禦効果を確かめることである。

〔方　法〕

① ワクチンウイルス

1967年に患者より分離したムンプスウイルスUrabe株を発育鶏卵羊水腔に継代したものをワクチンとして用いた。

② クローニング法

発育鶏卵羊水腔6代継代のウイルスをウズラ線維芽細胞（QEF）に接種し、プラーク法によってクローニングを試みた。

③ 野外試験計画

野外試験は、吹田市千里ニュータウンに住むムンプス既往歴のない1～10才までの幼小児を対象に行ない一部の者は、接種時と約6週間後に採血し中和抗体検査を行なった。

〔成　績〕

1．表1はUrabe株羊水腔4代～26代継代までのウイルスによる野外試験の結果である。全例臨床症状は全く認められなかった。しかし21～26代と継代するにつれて抗体陽転率が低下する傾向があった。なおワクチン接種者より非接種者の接触感染は認められず、又接種者からのウイルス再分離も認められなかった。

表1．

ワクチン	ウイルス量$TCID_{50}$/dose	接種者教	陽転率(%)	平均抗体価
U－Am－4	$10^{5.5}$	81	24/24 (100)	5.7
U－Am－6	$10^{5.5}$	88	7/ 7 (100)	5.3
U－Am－9	$10^{5.5}$	18	4/ 4 (100)	5.6
U－Am－15	$10^{5.5}$	8	4/ 4 (100)	8.0
U－Am－21	$10^{5.5}$	33	6/ 7 (86)	5.0
U－Am－26	$10^{5.5}$	32	18/24 (75)	4.3

2．表1のワクチンウイルスを人胎児腎細胞（HEK）を用い感染価を測ると、継代するにつれてHEKでの感受性が低下した。これはワクチンの弱毒化と平行し、弱毒の程度を知る一つのmarkerとして用いうると考えられる。

3．次いで継代をしても免疫原性及び生物学的性質の安定な株を得る為にプラーク・クローニングを行ない、その結果鶏線維芽細胞（CEF）においてプラークsizeの異る6種の株を選びそれらの株について野外試験並びにHEKでの感受性をテストした。表2に示す様に中和反応でU－1005－1、U－1005－2、U－1005－9は抗体陽転率が95%以上を示し、ワクチンとして適していることがわかった。又HEKでの感受性はCEFでのプラークsizeの大きいものは感受性が低下していた。

表2．

ワクチン株(ウイルスクローン)	ウイルス量$TCID_{50}$/dose	接種者数	抗体陽転率(%)	平均抗体価	CEFでのプラークsize
U－1005－1	$5\times10^{4.5}$	87	38/39(97.4)	8.1	small
U－1005－2	$5\times10^{4.0}$	53	23/24(95.4)	9.9	large
U－1005－3	$5\times10^{5.0}$	81	28/38(73.7)	7.2	large
U－1005－9	$5\times10^{4.5}$	125	45/46(97.8)	6.3	small
U－1005－16	$5\times10^{4.5}$	43	23/26(88.5)	8.5	small
U－1005－18	$5\times10^{4.5}$	37	18/24(75.0)	5.0	large

4．これらのクローンのうちU－1005－9株を選び羊水腔に更に10代継代したが生物学的性質並びに免疫原性共に安定であった。

5．次いで接種前、抗体陰性であった612人に接種後1年の追跡調査を行なった結果、約半数に感染機会があったにもかかわらず、そのうち回答のあった443人中わずか2人(0.4%)が軽く罹患したということであった。又2年後の調査では罹患したものは全くなかった。接種後1ケ月、1年、2年の抗体価を比較すると陽性率も抗体価もほとんど変動していなかった。

〔総　括〕

当研究室で分離したUrabe株を発育鶏卵羊水腔に継代し弱毒せしめ、又継代しても遺伝的に安定な

株を選ぶためにプラーク・クローニングを試みた結果、臨床症状がほとんどなく免疫原性が高く、遺伝的にも安定な株を選び出すことが出来た。なお弱毒の程度はHEKにおける感受性並びにCEF上でのプラークsizeによって推定できると考えられる。

最後にこのワクチンによる免疫の持続については抗体価は自然ムンプスに比べ高くないが、その価が低下せずに長期間持続し感染を防禦出来るものと思われる。

論文の審査結果の要旨

当研究室では、かって発育鶏卵漿尿膜通過のムンプス生ワクチンを研究した。しかしこれは過弱毒で効果に於て不満があった。

著者は、ムンプスウイルスを発育鶏卵羊水腔に継代し弱毒せしめることにより、臨床症状がほとんどなく、免疫原性が高く、最も実用性に富むと思われる生ワクチンを開発した。このワクチンによって小児の重要なウイルス疾患であるムンプスを確実に予防できるので小児保健に寄与することが大きいと思われる。