

## 動物用ワクチンの変遷と感染症の制圧・排除・根絶

—日本の牛疫ワクチンと狂犬病ワクチンを中心に—

土屋 耕 太 郎<sup>1</sup>

はじめに

2011年5月25日の第79回OIE(国際獣疫事務局, 現在の正式名称は世界動物衛生機関)総会において, 牛疫が地球上から根絶されたことが宣言された。<sup>1)</sup> FAO(国際連合食糧農業機関)による世界牛疫根絶計画(GREP: Global Rinderpest Eradication Programme)とOIEによる牛疫制御工程(Rinderpest Pathway)の偉大な成果である。<sup>2, 3)</sup> 地球上から野生動物を含めた動物の感染症が根絶されるのは初めてであり, 1980年にWHO(世界保健機関)が根絶を宣言した天然痘に次いで二番目に根絶された感染症である。ワクチンなくしてこの偉大な成果はありえず, 牛疫ワクチン開発に果たした日本人の役割は非常に大きい。日本人が開発し海外で高い評価を得た牛疫ワクチンの変遷を紹介する。

また, わが国は終戦後に狂犬病の排除を達成し, 50年以上にわたって清浄性を維持している。パスツールが狂犬病ワクチンを発明して以来, 早くからわが国でも人に対する狂犬病ワクチンの開発に着手した。大正時代には, 犬をターゲットとした狂犬病制圧を目指して世界から評価される実用的なワクチンを開発した。<sup>4, 5)</sup> わが国の狂犬病の排除および清浄性維持に使われてきたワクチンの変遷についても紹介する。現在, 欧州では野生動物を対象とした新たな狂犬病ワクチンとして経口ワクチンが使用され奏功しているのだから, その状況についても触れる。<sup>6)</sup>

ワクチンは, ウイルス感染症に対する最も有効な手段である。ワクチン開発は, 有効性と安全性を高める方向, 製造が容易となる方向, 使用法が容易となり目的に合致する方向を目指して進められる。このようなワクチンで動物集団に免疫を賦与して着実に感染症を押さえ込んでいくためには, 封じ込めのための体制作り(戦略)も重要である。感染症を制御するとき, その達成レベルによって3段階に分けることができる。第一段階は制圧(Control), 第二段階は排除(Elimination), 獣医

---

TSUCHIYA Kotaro : Progresses in Veterinary Vaccines for the Control, Elimination, and Eradication of Animal Infectious Diseases

—Rinderpest Vaccines and Rabies Vaccines Developed in Japan—

1. 財団法人日本生物科学研究所 〒198-0024 東京都青梅市新町9-2221-1

(2011年11月2日受付・2011年11月15日受理)

学領域では「撲滅」の用語を用いることも多い)で第三段階が根絶(Eradication)となる。このような各段階のレベルに達するために先輩方がその時々の方々のワクチンの課題をどのように捕らえ、改良し、使用してきたかを紹介したい。

### 日本人が開発した牛疫ワクチンの変遷と牛疫の根絶<sup>1~3, 7, 8)</sup>

牛疫は人を発病させないものの、いったん牛の間で流行しだすとすごい勢いでほとんどの家畜牛を殺した。死亡率が90%を超えることも珍しくなかった。その結果、人々は役牛を失うことになり、飢餓と経済的な崩壊が起こることから長い間恐れられてきた牛の病気である。原因となる牛疫ウイルスは、パラミクソウイルス科モルビリウイルス属のウイルスである。この属には犬ジステンパーウイルスや人の麻疹ウイルスが含まれ、牛疫ウイルスがこれらのウイルスの祖先ではないかといわれている。

もともと牛疫ウイルスの常在地は中央アジアと考えられ、この地域から西のヨーロッパや東の中国・朝鮮、そして日本に広がったと考えられる。近代日本では明治5(1872)年に牛疫が侵入し、その後、朝鮮や中国から直接20回以上侵入してきた。アフリカ大陸へは19世紀の終わりに侵入したが、牛疫ウイルス感染牛を持ち込んだことによると考えられている。アメリカ大陸は牛をほとんど輸入しなかったため、ブラジルで1回発生したのみである。余談だが、南米にはたまたまインドの牛を入れたときに口蹄疫が侵入した。18世紀から19世紀にかけてヨーロッパで牛疫の発生が続き、年間100万頭、全体で2億頭を超える牛が死亡したと推測されている。ヨーロッパの牛疫は20世紀になって、発症牛の移動禁止や摘発淘汰によりなくなった。日本でも同様の対処により大正11(1922)年の発生が最後になったが、それまで幾度となく牛疫が朝鮮半島や中国から侵入していたので一度消えたからといって予断は許されなかった。

時はさかのぼるが、日本はこのような状況にあったので、日韓併合の翌年、明治44(1911)年に釜山に農商務省牛疫血清製造所〔同所は、大正7(1918)年に朝鮮総督府獣疫血清製造所、昭和17(1942)年に同府家畜衛生研究所となった〕を設立した。牛疫の日本への侵入を朝鮮で食い止めるためである。設立の少し前に時重初熊は、ドイツで牛疫に対する免疫血清法を学んで帰国した。時重はまた、明治40年(1907)年前後の朝鮮半島全体に牛疫が蔓延していることを調査した。時重の学んできた免疫血清法とはウイルスを含む発症牛の血液と免疫血清を同時に接種して牛を免疫する共同注射法である。一方で牛疫が発生すれば、そのまわりの牛に免疫血清を注射して受身免疫を賦与するという予防法も行われていたが、当然、受身免疫

による予防期間は非常に短く1ヵ月程度であった。一方で免疫血清法を朝鮮牛に試したところ、死亡する動物が出てしまうために、広く実用化するわけにはいかなかった。朝鮮の牛は知る限り最も牛疫ウイルスに感受性が高い(死亡率が高い)品種の一つであることが原因と考えられる。製造所では、年間3,000L近くの免疫血清を製造していたようである。

時重の弟子である蠣崎千晴は、牛疫血清製造所の設立に際し、血清の製造に従事することになった。当時、世界中どこにも牛疫ワクチンはなかった。蠣崎は、大正3(1914)年から牛疫不活化ワクチンの開発に取り組んだ。グリセリンでウイルスを不活化した感染牛脾臓乳剤が、牛に牛疫に対する完全な免疫(発病阻止)を与えることを見つけた。成果は、大正6(1917)年に報告され、後にS. C. J. Bennetがその当時開発された牛疫不活化ワクチンの中で、蠣崎ワクチンが世界で最初の不活化ワクチンであると紹介した。後に当初のグリセリンよりもトリオール(トルエン)で不活化したほうが免疫持続が長いことを見出し、トリオールワクチンに切り替えられた。蠣崎ワクチンは、大正11(1922)年から獣疫血清製造所で製造された。1頭の牛から50頭分のワクチンしかできないが、毎週50頭の牛からワクチンを作っていた。ワクチンを接種された牛は、昭和4(1929)年までに25万頭に上った。なお、蠣崎ワクチンはその当時のワクチンの中ではよく効くほうのワクチンだったが、それでも免疫持続は半年以内だった。

蠣崎ワクチンの製造が始まってまもなくの大正15(1926)年に中村稔治が獣疫血清製造所に入所し、濾過性病毒部へ配属された。中村は、早くから血清反応の研究をやりだしたが、昭和11~12(1936~1937)年頃からウサギの実験的感染の仕事をはじめた。牛疫の研究を大動物だけでやっていたのでは話にならない、牛の代わりに使える動物で牛に似た病気を起こさせたいというのが大きな目的であった。当時の人々は、コッホがアフリカからの手紙でウサギは牛疫ワクチンに感染しないと報告していたことに影響されて長い間ウサギを使うことをあきらめていたのではないかと、中村は言っている。しかし、一方で若干の人がウサギの実験を行っており、その中に時重もいた。中村は、「そういうデータから私にはウサギの体内で牛疫ウイルスが増えることはわかっていた」と言い切っている。ウサギの入手困難と闘いながら、2年くらいかけてウサギ継代100代に至った。その間に時々牛2頭に継代株を接種すると最初はどんどん牛が死んでいくが、次第に潜伏期が伸び、発熱後の経過が長くなっていった。100代になると朝鮮牛でも死なない牛が出てきた。それからさらに300代まで根気よく継代したが、病原性がさらに低下する傾向はなく、朝鮮牛の三分の一は死に、残りの牛は発熱するけれども助かる、という

ころで行き止まりになった。これ以上ウイルスの病原性を弱めることができないという判断がついたのは、昭和15(1940)年頃のような。

中村は、朝鮮の牛は感受性が特に高いことを知っていたので、かつて中村の助手をしていた磯貝誠吾に、牛疫ウイルスに耐性の強い蒙古の牛での実験を託した。昭和16(1941)年のことである。蒙古の牛50頭くらいに接種したところ、大部分が発熱もなく、それでいて牛疫に対して例外なく免疫になった。牛疫の大流行に手を焼いていた蒙古は、躊躇なくこのワクチンをフィールドに持ち出した。磯貝らは2年くらいの間に2万頭近い牛に免疫した。生ワクチンだが、当時は凍結乾燥の技術もなく、冷凍して運搬することもできなかった。仕方がないのでトラックに生きたウサギをたくさん積み込み、現地で種ウイルスをウサギに注射してワクチンを作り、集まった牛に注射した。蒙古の次にはこのワクチンを旧北支にもっていったが、フィールドに応用する前に終戦になった。朝鮮での実際応用が遅くなったのは、免疫血清との共同注射法でいくよりしようがないと考え、そのための研究に時間がかかったことによる。昭和17(1942)年から実際に応用しはじめ、年々頭数を増やしたところで終戦を迎えた。この家兎化ワクチン(Lワクチン)の免疫持続期間は、2～3年ではなくならないほど長いものであった。

終戦後、中村らは帰国してから比較病理学研究所を設立し、近藤正一が所長を務めていた立川市の日本獣医師会研究所の片隅で活動を始めた。昭和22(1947)年に両者が合体し、日本生物科学研究所を設立した。このような頃、昭和23(1948)年にケニアのナイロビでFAOが国際牛疫会議を開催したが、占領下の日本は代表を送っていなかった。しかし、この会議で中国代表のチェン(S. C. Cheng)が、中村が中国に残してきたウイルスを使い、磯貝の方法で予防接種を行い、大変よい成績を得たことを報告した。この発表が注目を集め、Lワクチンが世界中に広がるきっかけとなった。報告をしたチェンはその後、1982年当時の中国農業会の程紹理理事長であることがわかった。Lワクチンは、1960年代まで世界的に最も優れたワクチンとして広く用いられた。

Lワクチンがこのようにフィールドで応用されていった一方で中村は、太平洋戦争に入ってからLワクチンよりもう一段減毒の進んだワクチンを作ることに情熱を注いだ。今度は継代する宿主に発育中の鶏胎児を選んだ。Lワクチン株および強毒株を出発ウイルスとして鶏胎児に接種するが、なかなかつながらなかった。そこで鶏胎児継代の間にウサギ継代を入れることによって継代し、鶏胎児を50代通過したところでウサギを交えずに継代できるようになった。この継代中にウイルスは次第に病原性を弱めていき、およそ250代で限界に達し、病原性の一段と弱くなった生

ワクチン株の作出に成功した。完成したのは、日本に戻ってきてからのことだった。この株に家兎化鶏胎化ウイルス(LAウイルス)と名付けた。この株を使ったワクチンはLAワクチンと称される。

中村はこのウイルスのことをGHQのR. C. Reisingerに話し、彼が韓国に持っていった。韓国でも実験室内試験および野外試験での結果が非常によかったので、それまでの家兎化ウイルスと免疫血清の共同注射法を止め、LAワクチンのみにすることができた。日本でも福所金松が和牛接種実験を重ね、その成績もよかったので日本での免疫血清製造も廃止した。台湾では大正9(1920)年の発生を最後に牛疫が終息していたが、昭和24(1949)年に再侵入し、チェンから渡ったLワクチンで終息した。直接、中村にLワクチンに関して接触してきたのはベトナムが最初であった。このときに渡した株はカンボジアへも伝わり、両国の牛疫撲滅に貢献した。中村とタイとの交流は昭和33年(1958)年頃から始まった。タイではすでにLワクチンを作っていたが、タイの豚が牛疫ウイルスに対して感受性が高く、牛などへの感染源になっていると考えられたためである。タイから日本に留学者が来日し、また、岸茂が実地指導に当たり、現地でLAワクチンを製造できるようになった。タイは昭和34(1959)年に牛疫を撲滅した。アフリカ北部の国々はイギリス人主導のもとエドワーズの作出した世界初の生ワクチンである山羊化ワクチンを使っていたが、Lワクチン、そしてLAワクチンがよりすぐれたワクチンであることを知ると、日本で生まれたワクチン株であることにこだわることなく、これらを取り入れた。

その後ワクチン株は、W. PlowrightがKabete-O株から作出した培養細胞順化弱毒株に移行していった。一方で山内一也らは、熱帯地域での使用を考慮し耐熱性が高く安定性の優れたワクシニアウイルスベクターを用いたワクチンの開発を進めた。世界の各地域で始まっていた牛疫キャンペーンはFAOの世界牛疫撲滅計画(GREP)に統合され、OIE Pathwayの支援を受けて活動が進められ、冒頭に述べたように牛疫は地球上から根絶された。小澤義博先生がこの根絶計画の推進に大変なご尽力をされたことは周知のとおりである。

表1 牛疫関連年表

18世紀～19世紀 宝暦11(1761)年 19世紀末	<ul style="list-style-type: none"> <li>●ヨーロッパで毎年100万頭の牛が牛疫で死亡。</li> <li>●リヨン(仏)の獣医学校設立。</li> <li>●アフリカに牛疫が侵入。</li> </ul>
明治元(1868)年頃 明治5(1872)年	<ul style="list-style-type: none"> <li>●中国の牛疫がシベリア沿岸に広がり朝鮮半島が牛疫の巢窟となる。</li> <li>●日本に牛疫が侵入。</li> </ul>

明治24(1891)年	(農商務省仮農事試験場(西ヶ原)に獣疫研究室設置)
明治29(1896)年	(獣疫予防法制定)
明治30(1897)年	●牛疫検査規則公布。
明治35(1902)年	●時重初熊：ドイツで免疫血清法を学び、帰国。
明治40(1907)年頃	●時重が朝鮮の牛疫を調査。
明治43(1910)年	(日韓併合)
明治44(1911)年	●農商務省牛疫血清製造所(釜山)設立(牛疫免疫血清年間生産量約3,000L)。
大正 6 (1917)年	●蠣崎千晴：牛疫不活化ワクチン(世界初の牛疫ワクチン)を報告。昭和4年(1929)までに25万頭に接種。
大正 7 (1918)年	●牛疫血清製造所 → 朝鮮総督府獣疫血清製造所
大正10(1921)年	(仮農事試験場獣疫研究室 → 獣疫調査所)
大正11(1922)年	●日本での最後の牛疫の発生。 (獣疫予防法(1896) → 家畜伝染病予防法) (日本獣医学会設立)
大正12(1923)年	(関東大震災)
大正13(1924)年	(OIE設立)
大正15(1926)年	●中村稔治：獣疫血清製造所入所。
昭和 3 (1928)年	●エドワーズ：山羊継代弱毒牛疫生ワクチンを報告(世界初の牛疫生ワクチン)
昭和 6 (1931)年	(満州事変)
昭和11(1936)年～	●中村稔治：牛疫ウイルスの兎への実験的感染に着手。2年かけて100代に至り(Lワクチン)、300代まで継代。Lワクチン株の弱毒化の限界を判断。
昭和13(1938)年	●サウンダースとアヤール：山羊継代による牛疫ウイルスの弱毒化を報告。
昭和16(1941)年	●磯貝誠吾：実験室内で蒙古牛に対するLワクチンの安全性と有効性を確認し、野外で2年間に2万頭に免疫。 (太平洋戦争勃発)
昭和17(1942)年	●中村稔治：LAワクチンの研究に着手。
昭和20(1945)年	●朝鮮でのLワクチンと免疫血清の共同注射法の野外応用開始。 (終戦)
昭和21(1946)年	(中村稔治ら：比較病理学研究所〔立川〕設立)
昭和22(1947)年	(比較病理学研究所と日本獣医師会研究所が合併し、社団法人日本生物科学研究所設立)
昭和23(1948)年	●FAO国際牛疫会議：中国代表の陳がLワクチンによる予防接種を報告。
昭和25(1950)年	●台湾：前年に侵入した牛疫をLワクチンにより撲滅。

昭和27(1952)年～	<ul style="list-style-type: none"> <li>● GHQのレイジנגー：韓国へLAワクチンを持って行き、実験室内試験ののち野外試験を行う。Lワクチンによる共同注射法を中止し、LAワクチンに切り替える。</li> <li>● ベトナムのパスツール研究所および政府がLワクチン製造を学び、ベトナムで製造。ベトナムは1977年に牛疫を撲滅。</li> </ul>
昭和28(1953)年 昭和33(1958)年	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中村稔治：LAワクチンを報告。</li> <li>● タイ：既にLワクチンを導入していたが、LAワクチンも導入し製造開始。翌年牛疫を撲滅。</li> </ul>
昭和36(1961)年～	<ul style="list-style-type: none"> <li>● エジプト：既にLワクチンを使用していたが、LAワクチンの製造法を学びに来日し1963年から製造。中村は水牛へのワクチン接種を勧告。</li> </ul>
昭和36(1961)年～ 昭和44(1969)年 昭和37(1962)年 昭和39(1964)年	<ul style="list-style-type: none"> <li>● アフリカ：牛疫キャンペーン(JP-15)(アフリカの牛疫はほとんど消滅したかに見えたが、1975年頃から再び広がり出す)</li> <li>● プローライト：Kabete O株から細胞培養生ワクチンを作成。</li> <li>● カンボジア：Lワクチンにより牛疫を撲滅。その後LAワクチンを製造。</li> </ul>
昭和51(1976)年～	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 家畜衛生試験場：鶏胎化Lワクチン株をVero細胞に順化した生ワクチンを作成(備蓄用ワクチン)。</li> </ul>
昭和55(1980)年 昭和61(1986)年～ 平成元(1989)年～	<p>(WHO：天然痘根絶宣言)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● パンアフリカン牛疫キャンペーン(PARC)</li> <li>● 西アジア牛疫キャンペーン(WAREC)</li> <li>● OIE Pathwayによる牛疫監視体制の強化。</li> <li>● 山内一也ら：耐熱性牛疫組換ワクチンの開発。</li> </ul>
平成 2 (1990)年～ 平成 4 (1992)年～	<ul style="list-style-type: none"> <li>● インドでのRinderpest Zero計画</li> <li>● 南アジア牛疫キャンペーン(SAREC)</li> <li>● 世界牛疫撲滅計画(GREP)</li> </ul>
平成13(2001)年 平成14(2002)年 平成23(2011)年	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ケニアでの最後の牛疫の発生。</li> <li>● GREPが全地域での牛疫ワクチン接種を中止。</li> <li>● FAO/OIE：牛疫撲滅宣言。</li> </ul>

## わが国の動物用狂犬病ワクチンの変遷と清浄性の維持<sup>4～6)</sup>

狂犬病は、牛疫と並んで人類が最も古くから認識している病気の一つである。狂犬病は、発症犬に咬まれることで人に伝播し、発症して確実に死に至る病気として恐れられてきた。Pasteurが狂犬病の犬に咬まれた少年に初めて家兎化毒(固定毒)のワクチン治療を試み、発病阻止に成功したのは1885年であった。日本では、明治26(1893)年から長崎県下で狂犬病が流行した折に、長崎の医師である栗本東

明が初めてパスツール型ワクチンを25名の咬傷者に試み、全員、発病しなかった。明治28(1895)年のことであった。当時、日本ではパスツール型ワクチンの存在は知っていたものの詳細はわからず、栗本は自ら幾多の実験を行った末に一定の注射液を製造したと述べている。

日本における動物用狂犬病ワクチンの開発は、大正時代に入って活発になった。押田徳郎らは、大正4(1915)年に固定毒乳剤の頻回注射によって犬を免疫し得ることを発表した。頻回注射は咬傷者へのワクチンの使用法と同じであり、犬に対しては注射回数を少なくする必要があった。これを受けて梅野信吉らは研究を進め、固定毒乳剤を加温し、その1回注射で犬を免疫し得ることを発表し、欧米でも「1回法」として紹介された。1回注射で犬の免疫が可能となったことは、犬にワクチンを注射することで狂犬病の蔓延を防ぐという戦略が現実のものとなったことを意味する。一方、近藤正一らは、パスツールウイルスの分譲を受け、獣疫調査所において大正7(1918)年に文献上最も潜伏期の短い西ヶ原株を樹立した。この株を使って犬の脳脊髄を材料とし、梅野らの方法にならって加温減毒したワクチンを完成させた。このワクチンは、犬を使って製造しているので副作用が少ないことと製造原価が低いことを特色とした。これらの成果から、日本で開発された梅野ワクチン、押田ワクチンおよび近藤ワクチンは、家兎または犬の脳脊髄組織中のウイルスを石炭酸グリセリンで半殺しにした減毒ワクチンであった。諸外国から、注射回数が少ないことと共にワクチンの製法が簡単であることから「日本法」と言われた。

減毒ワクチンは第二次世界大戦後まで製造し使用されていたが、GHQの指導により不活化ワクチンへの移行のために試験が行われた。最終的に関係者の合意が得られ、昭和27(1952)年4月から一斉に西ヶ原株を用いた石炭酸不活化ワクチン(センプル型ワクチン)へ切り替えられた。また、製造用材料も多少の変遷の後に山羊脳へと統一された。

一方、同時期の昭和25(1950)年の狂犬病予防法の施行を契機に狂犬病が減少し、昭和31(1956)年の人での発生および翌年の動物(猫)での発生を最後に現在まで清浄性を保っている。狂犬病の無発生は、透明感のないワクチン(脳組織20%を含む)を多量に接種することや副反応があることに対する予防接種不要論を引き起こした。これに対して産官がワクチン改良に努め、動物脳由来精製不活化ワクチンが昭和53(1978)年に承認され、翌年から使用された。精製ワクチンの蛋白窒素含有量は従来の10分の1以下の200 $\mu$ g/mL以下となり、1投与量2mLを6ヵ月ごとに注射するワクチンとなった。

表2 狂犬病関連年表

明治18(1885)年 明治28(1895)年 大正 4 (1915)年 大正 5 (1916)年 大正 7 (1918)年 大正 5 (1916)年～	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pasteurが初の狂犬病治療を試み、発病を阻止。</li> <li>● 栗本東明：25名の咬傷者にパスツール型ワクチンを使用。</li> <li>● 押田徳郎：犬への固定毒乳剤の頻回投与。</li> <li>● D. Semple：狂犬病石炭酸不活化ワクチン開発。</li> <li>● 近藤正一：西ヶ原株樹立。</li> <li>● 梅野信吉：1回注射で犬を免疫⇒「1回法」</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓↓↓</p> <p>(日本の減毒ワクチン「日本法(製法が簡単, 1回法)」</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 梅野ワクチン「家兎脳石炭酸グリセリン減毒ワクチン」</li> <li>○ 押田ワクチン「家兎脳石炭酸グリセリン減毒ワクチン」</li> <li>○ 近藤ワクチン「犬脳石炭酸グリセリン減毒ワクチン」</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓↓↓</p> <p>第二次世界大戦後まで使用。</p>
昭和25(1950)年 昭和27(1952)年	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 狂犬病予防法施行。</li> <li>● 石炭酸不活化ワクチン(サンプル型ワクチン) 脳組織20%を含むワクチン。</li> </ul>
昭和31(1956)年 昭和32(1957)年 昭和53(1978)年	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 国内の人での狂犬病の最後の発生。</li> <li>● 国内の動物(猫)での狂犬病の最後の発生。</li> <li>● 動物脳由来精製不活化ワクチン 蛋白質含有量：従来ワクチンの1/10以下 2mLを6か月ごとに注射。</li> </ul>
昭和59(1984)年	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 狂犬病組織培養不活化ワクチン 蛋白質含有量：100<math>\mu</math>g/mL以下 1mLを1年ごとに注射。</li> </ul>

ここまでは動物の神経組織を材料としたワクチンであったが、さらにワクチンの安全性と有効性を向上させるべく培養細胞へ継代・順化した製造用株が樹立された。これを製造用株とする狂犬病組織培養不活化ワクチンが昭和59(1984)年に承認され、その翌年から使用された。このワクチンの蛋白質含有量は100 $\mu$ g/mL以下と規定され、1投与量1mLを1年ごとに注射するワクチンとなり、現在も使われている。

日本国内の狂犬病は撲滅されたが、世界を見ると狂犬病が存在しない国や地域は数えるほどしかない。海外に目を向けると1980年代の欧州では狂犬病が蔓延し、野生の赤キツネが狂犬病のリザーバーとなっていた。赤キツネの狂犬病は、1940年代にポーランドを起点として西方に広がった野生動物の狂犬病である。これを制

御するためには従来の注射によるワクチネーションは行えない。そこで経口狂犬病ワクチンが開発された。ワクシニアウイルスベクターによる組換え生ワクチンと弱毒狂犬病生ワクチンである。両者とも安全性と有効性が丹念に確かめられ、実用化されている。これらをバイトと呼ばれる餌に埋め込んで空中から森林に散布することによりキツネを免疫する。このワクチネーションはとても効果をあげており、欧州の狂犬病のフロントラインをどンドン東側に押しやっている。新たな戦略で感染症に対峙している代表的なワクチンである。

## おわりに

近代の牛疫の制御は、大量の免疫血清を製造し、これを注射することから始まった。予防効果は1カ月も持続しなかった。蠣崎ワクチンが発明されることで確実な免疫ができ、免疫持続期間は半年近くまで伸びた。しかし、1頭の牛から50頭分のワクチンを作ることしかできなかった。Lワクチンの開発により牛疫ウイルスに感受性の低い動物は安全にしかも確実に免疫でき、その免疫持続期間は2～3年以上と飛躍的に伸びた。しかし、感受性の高い朝鮮や日本の在来牛に対してはなお免疫血清との共同注射法によらなければならなかった。LAワクチンができる最も感受性の高い牛に対しても安全に使用することができた。その後LAワクチンと同様の安全性および有効性を有し、製造コストの低い組織培養生ワクチンが開発され牛疫の根絶に使用された。牛疫の根絶は、FAOとOIEの協力体制により計画的に進められ、達成された。

一方、日本の動物用狂犬病ワクチンは、減毒ワクチンに始まり、その当時に犬を1回で免疫できることや簡単な製造法を世界に提供した。また、第二次世界大戦後は、野犬捕獲、飼い犬の登録と予防接種ならびに検疫を3本柱とする狂犬病予防法のもとで日本の狂犬病を撲滅すると共に、ワクチンの安全性と有効性を高めてきた。さらに、海外では経口狂犬病ワクチンを開発し、野生動物の狂犬病の制圧に効果をあげている。

これらの事例は、有効性及び安全性の高いワクチンを手に入れ、それを使用する体制をしっかりと組み上げることによって感染症を着実に制御できることを示している。

牛疫と狂犬病というつながりのない二つの病気に対して日本人がどのようなことを考えてワクチンを開発したかを紹介した。二つの病気は関連のないものだが、中村稔治先生の「一獣疫研究者の歩み」から両ワクチンの開発に携わった先輩方および周囲の方々はお互いにとても強く結びついていたことがひしひしと伝わってくる。

## 参考文献

- 1) FAO: No more deaths from rinderpest. FAO Media Centre (<http://www.fao.org/news/story/en/item/79335/icode/>). 25 May 2011, Paris/Rome.
- 2) 小澤義博：2010年末までに牛疫根絶を，日生研たより，54(3): 42, (2008)
- 3) 小澤義博：牛疫撲滅計画：2010年の目標達成へ．獣医疫学雑誌，12: 56-58, (2008)
- 4) 添川正夫：動物用ワクチン—その研究と発展(5)．9わが国における狂犬病ワクチン．畜産の研究，32: 689-694. (1978)
- 5) 中川秀次：農林水産行政面から見た新狂犬病ワクチン—狂犬病ワクチンの変遷—．動生協会会報，18(3): 11-14. (1985)
- 6) Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare : The oral vaccination of foxes against rabies. (2007)
- 7) 中村稔治：一獣疫研究者の歩み，岩波書店(1975)
- 8) 山内一也：史上最大の伝染病・牛疫：根絶までの4000年，岩波書店(2009)

## Summary

### Progresses in Veterinary Vaccines for the Control, Elimination and Eradication of Animal Infectious Diseases — Rinderpest Vaccines and Rabies Vaccines Developed in Japan — TUCHIYA Kotaro<sup>1</sup>

OIE declared at 25 May 2011 that rinderpest is eradicated from the surface of the earth. Modern measure for the struggling against rinderpest had begun with a production of a large quantity of immune serum in cattle and injection of it to naïve cattle. Cattle were resistant to rinderpest for less than 1 month by this measure. The first rinderpest vaccine, Kakizaki vaccine (1917), prevented rinderpest and extended immune status of cattle up to six months. Although the vaccine produced from a cow was only for 50 of cattle, the vaccine was used to 250,000 cattle in 8 years. The development of live lapinized Nakamura III vaccine (L vaccine) vastly improved the immunogenicity of rinderpest vaccine to induce refractory period of 2 to 3 years or more in vaccinated cattle. The vaccine was highly effective and widely used in Asia and Africa to eliminate rinderpest. Residual pathogenicity of the L vaccine to some cattle breed has been reduced by avinization of L strain. The developed LA (lapinized and avinized) vaccine is no more pathogenic even if to the highly sensitive cattle breed. Afterwards, cost-effective tissue-culture-derived live vaccine has been developed, and used for the rinderpest eradication programme conducted by

FAO with OIE pathway. Another Japanese story, rabies vaccines in Japan started with attenuated and-reduced vaccines. Around 1920, the vaccines were used for the immunization of dogs for the first time in the world to control urban rabies. After World War 2, the vaccines were changed to inactivated Semple-type vaccine, and now tissue-culture-derived inactivated vaccine has been developed and used in Japan. Rabies prevention law in Japan has been enforced in 1950. The law set down the registration and vaccination of all the domestic dogs, detention of unregistered and unvaccinated dogs, and import and export animal quarantine. Under this system, number of rabies cases in Japan declined to establish one of the few rabies-free countries for over 50 years. These two stories show us that gradual improvements of vaccines provide us the more effective and safer ones, and the thoughtful strategies for the usage of the vaccines leads to control, elimination, and ultimately eradication of infectious diseases.

1. Nippon Institute for Biological Science, 2221-1 Shinmachi 9-chome, Ome, Tokyo 198-0024, Japan