

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 大森 啓太郎

本研究では、犬におけるワクチン接種後アレルギー反応の実態および病態を明らかにし、さらに犬用ワクチンに含まれるアレルゲンを特定することを目的として一連の解析を行った。

### 第一章：犬のワクチン接種後アレルギー反応の実態に関する疫学調査

狂犬病以外の市販の犬用ワクチン接種後、24 時間以内にアレルギー反応と考えられる症状を示した犬 85 頭の臨床所見を解析した。85 頭の臨床症状は、24 頭が呼吸器・循環器症状（虚脱、血圧低下、徐脈、呼吸困難、呼吸促迫など）を、59 頭が皮膚症状（顔面腫脹、痒み、紅斑、蕁麻疹など）を、2 頭が呼吸器・循環器症状と皮膚症状の両方を示していた。また、これらの犬のうち 16 頭が消化器症状（嘔吐、下痢など）を併発していた。さらに呼吸器・循環器症状を示した犬のうち 1 頭が死亡していた。呼吸器・循環器症状を示した 24 頭、および呼吸器・循環器症状と皮膚症状を併発した 2 頭では、その症状は全例においてワクチン接種後 60 分以内に発現していた。一方、皮膚症状を示した 59 頭では、その症状は、22 頭においてワクチン接種後 60 分以内に、37 頭においてワクチン接種後 1～24 時間に発現していた。このことから、呼吸器・循環器症状は IgE 媒介性即時型反応によるアナフィラキシーショックに起因するものであり、皮膚症状は IgE 媒介性即時型反応と T 細胞媒介性の非即時型反応の両方が関与することが示唆された。また、85 頭のうち、16 頭が初回ワクチン接種後にアレルギー反応を起こしていたことから、これらの犬においてはワクチン接種以外の経路によってワクチン成分中のアレルゲンに感作されていたものと考えられた。今回の調査においては、85 頭中 31 頭（36%）がミニチュアダックスフンドであったことから、本品種がワクチンアレルギーの好発犬種である可能性が考えられた。

### 第二章：ワクチン接種後アレルギー反応を起こした犬におけるワクチンおよびワクチン成分に対する血清中 IgE 抗体の反応性

ワクチン接種後 60 分以内にアレルギー反応を起こした犬 10 頭の血清を用い、ワクチンおよびワクチン成分に対する血清中 IgE 抗体をマウス抗イヌ IgE モノクローナル抗体を用いた ELISA 法により測定した。その結果、10 頭中 8 頭においてワクチンに対する IgE 抗体が検出された。さらに、8 頭中 7 頭においてワクチンに含まれる牛胎子血清（FCS）に対する IgE 抗体が検出され、1 頭において安定剤としてワクチンに含まれているゼラチンおよ

びカゼインに対する IgE 抗体が検出された。また、市販の犬用ワクチンにおいて、FCS 成分の 1 つである牛血清アルブミン (BSA) をサンドイッチ ELISA 法により測定した結果、犬用ワクチン中に大量の BSA が含まれていることが明らかとなった。これらの結果から、ワクチン接種後即時型アレルギー反応はワクチンに対する IgE 媒介性 I 型過敏反応によって引き起こされることが示唆された。また、ワクチン中に含まれる FCS、ゼラチン、およびカゼインがワクチン接種後アレルギー反応の原因アレルゲンとなっていることが明らかとなった。

### 第三章：ワクチン接種後アレルギー反応を起こした犬における FCS 中アレルゲンの解析

ワクチン接種後アレルギー反応を起こし、ワクチンおよび FCS に対する IgE 抗体を有する 16 頭の犬の血清を用いて、FCS 成分中アレルゲンを、抗イヌ IgE 抗体を用いたイムノプロット法によって解析した。その結果、ワクチン接種後アレルギー反応を起こした犬の血清 IgE 抗体が認識するさまざまな分子量のタンパク質が検出された。なかでも、16 頭中 14 頭の犬の血清が約 66-kDa のタンパク質に対し反応していた。分子量からこのタンパク質が BSA であることを想定し、精製 BSA に対する血清中 IgE 抗体の反応性を検討したが、精製 BSA に対する IgE 抗体が検出された犬は 16 頭中 4 頭のみであった。これらの結果から、BSA の他、複数の血清タンパク質が FCS 中のアレルゲンとなっていることが明らかとなった。BSA は FCS の成分であるだけでなく、レプトスピラ用不活化ワクチンにも大量に含有されている。したがって、アレルギー反応の少ないワクチンを製造するためには、ワクチン成分からの FCS および BSA を除去するとともに、ワクチン安定剤であるゼラチンおよびカゼインを除去または低アレルゲン化する必要があるものと考えられた。

今回の一連の研究は、犬におけるワクチン接種後アレルギー反応の病態および犬用ワクチン中のアレルゲンを明らかにしたものであり、その発生を減らすための具体的な方策を提示し得たものと考えられる。

本申請論文を審査した結果、審査委員一同は博士 (獣医学) の学位を授与するに値すると判断した。