

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 齊加 志津子

---

ムンプス弱毒生ワクチンは1967年アメリカ合衆国で初めて開発された。現在、ムンプスワクチンは主にMMR（麻疹、風疹、おたふくかぜ混合）ワクチンとして全世界の57%の国で定期接種に組み入れており、これら3疾患の発生は激減している。一方、我国では1980年代にムンプス弱毒生ワクチンが開発され、1989年よりMMRワクチンとして定期接種に導入されたが、その後MMRワクチンに含まれていたムンプスワクチンに起因する無菌性髄膜炎が高頻度におこることが明らかとなり、1993年MMRワクチンの使用は中止され現在に至っている。現在、ムンプスワクチンは任意接種として使用されているが、その接種率は低くムンプスの流行を抑えるには至っておらず、3～4年毎に大きな流行がみられている。感染症の制圧にはワクチンは最も有効な手段であるが、接種率向上のためには、ワクチンの安全性（ムンプスワクチンの場合には特に神経病原性）に関する情報が必要不可欠である。WHOのMinimum Requirementに記載されているオナガザル科のサルを使った神経毒力試験に沿って日本を始め各国がワクチンの検定を行ってきたが、ワクチン株の持つ神経病原性を検出することはできなかった。より安全なムンプスワクチンを開発し供給するため、また、ムンプスウイルスの神経病原性の解明のためにも、ムンプスワクチン株の持つ神経病原性を判断するための新しい動物モデルの開発は重要な課題である。

本研究では、ムンプスワクチンの安全性試験に用いる感度の高い動物モデルの開発を試みている。さらに、この動物モデル系を使って、安全なムンプスワクチン株の作出を試みている。

第1章では、マーモセットにおけるムンプスウイルスの病原性についての解析を行なった。マーモセットに野外分離株（大館株）を静脈内接種したところ、試験した動物の約30%に髄膜炎が惹起された。この報告はヒト以外の霊長類にムンプスウイルスを末梢から感染させることにより髄膜炎を惹起させた初めての報告であり、今後、ムンプスウイルスの中樞神経系感染機構を解明する上で有用な発見である。また、無菌性髄膜炎発生率の低いワクチン株（Leryl Lynn株）の静脈内接種試験では、中枢神経系病変は全く認められておらず、野外株とワクチン株の持つ神経病原性を区別できたことは、マーモセットがワクチンの安全性試験に用いる可能性を示唆する重要な知見である。

第2章では、マーモセット脊髄内接種試験により、ムンプスウイルスの神経病原性を解析したところ、静脈内接種よりもより高い感度でムンプスウイルスの神経病原性が検出された。3種類のワクチン株（Jeryl Lynn株、占部株、NK-M46株）のヒトでの無菌性髄膜炎発生頻度を反映する結果が得られており、ワクチンの安全性試験に有用であると考えられた。

第3章では、新しい弱毒生ムンプスワクチンの開発を試み、その性状を解析した。ムンプスウイルスは細胞培養で継代することにより免疫原性を失い易いため、比較的少ない継代数でワクチン株が開発されている。このことが、不十分な弱毒化をもたらす可能性が考

えられる。それを解決するため本研究では、野外分離ウイルス株を細胞培養に馴化・継代を繰り返すことを避け、ニトロソグアニジンと紫外線処理でウイルス株に変異を積極的に誘発することで多くの変異株を得、その中から、安定した温度感受性を持つ Y125 と Y213 株を得た。この内、Y125 株はマーモセット脊髄内接種試験、哺乳ラット脳内接種試験で中枢神経系病変を起こさず、かつ、カニクザル皮下接種試験で高い中和抗体を誘導している。これらのことから、Y125 株は安全で有効なワクチン候補株と考えられる。一方、Y213 株はマーモセット脊髄内接種試験、哺乳ラット脳内接種試験で野外分離株と同等の高い神経病原性を示している。同一の親株に由来するこれら 2 株の塩基配列を解析することによりムンプスウイルスの神経病原性に関わる遺伝子部位の解析に有用な情報が得られると期待される。

以上の研究成果は安全なムンプスワクチンの開発を可能にするものであり、公衆衛生上の意義は大きい。また、変異原物質を使った生ワクチンの開発方法は他のワクチン開発にも応用可能であり、獣医学及び公衆衛生学の発展に寄与するものである。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。