との親和性が高く、とくに歯質や骨質に対して接着性がすぐれていると報告しているが³⁾、鳥の嘴表面のような組織新生の早い部位への適用には無理があると思われる。もし永久を目的とするなら、今後インプラントのような方式を考慮する必要があると思われる。しかし当園では、これ以後この新素材の利点を生かし、鳥類の骨折治療等への応用を試みている。

物理的・器械的な装着は鳥への負担が大きく、鳥の拒否行動も激しかった。8回目の人工嘴装着が良好であったのは、義嘴の軽量化と鼻孔を利用した固定による組織への負担の軽減である。今回のように日常的に運動性があり負重もかかる部位の治療には気をつけねばならない点であると思う。

〔本論文の要旨は昭和 58 年度近畿地区獣医師学会お

よび昭和 58 年度学会年次総会において発表した。〕

稿を終わるにあたり、義嘴の製作と試料提供に協力していただいた、(株)ニッシンの皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) KNIGHT, J. A.: *Personal Communication* (1981).
- 2) 長瀬健二郎：タンチョウヅルの口嘴切損 3 例と義嘴装着について、1980 年度第 1 回近畿ブロック動物園技術者研究会抄録。
- 3) 永田勝久、竹山守男、ほか：4-META を含む接着性レジンセメントの理工学的性質について、歯科理工学誌, Vol. 22, No. 58, 143~146 (1981).
- 4) 竹山守男、樫渕信郎、ほか：歯科用即硬レジンに関する研究 (第 17 報) 歯科理工学誌, Vol. 19, No. 47, 179~185 (1978).

資 料

「獣医学と魚病」に関するシンポジウム記録 (VI)

〔日本学術会議獣医学研究連絡会主催、獣医学会共催、昭和 58 年 11 月 28 日、日本学術会議講堂〕

魚 類 ワ ク チ ン の 開 発

佐々木文存*

Development of Vaccines for Fish Infectious Diseases
NORIMASA SASAKI (Association of Biological Products for
Animal Use, Kanda Mikuracho, Chiyoda Ku, Tokyo 101)

SUMMARY

The Government has established a General Conference on Fish Disease Control, which has a Vaccine Section in its Committee on Medicines.

Protective immunity to infectious diseases has been recognized in fish by a number of investigators in the fields of veterinary and fishery sciences. Especially in the field of veterinary science, some fish vaccines have already been developed by the Committee in Fish Vaccines of the Association of Biological Products for Animal Use.

Some administrative problems remain to be settled, as well as those on the production and supply of fish vaccines in order to diminish economic losses and to dissolve some problems on food hygiene.

要 約

近年、給飼養殖漁業の産業化にともない表面化してきた問題として、魚類の伝染病の多発による著しい経済損失と、その対応に使用される多量の医薬品の残留などに起因する養殖水産物の食品としての安全性に対する社会的不安がある。

このような事態に対処するために、国は魚病対策総合検討会を発足し、医薬品等分科会ワクチン部会を附設して、魚類用ワクチンの開発研究とその実用化を企画している。

* (社)動物用生物学的製剤協会 (東京都千代田区神田美倉町1-1)

獣医学および魚病学領域では、病原微生物による伝染性疾患に対する防御免疫が魚類に成立することがすでに確認されている。

獣医学領域においては、この免疫機序にもとづいて、魚類用ワクチンに関する研究開発が動物用生物学的製剤協会魚類ワクチン委員会によって行われ、2、3のワクチンの実用化がすでに方向づけられている。

魚類用ワクチンの実用化には、なお行政サイドでの問題が残されているが、ワクチンの生産・供給体制が速やかに確立され、魚病被害による給飼養殖の経済損失の救済、あるいは食品衛生上での問題点の解決に役立つことが強く望まれている。

近年、魚介類に餌を与えて人工飼養する給飼養殖生産の発展にともない、表在化してきた大きな問題の一つに魚病がある。

魚病に伝染性のものがあることは、かなり以前から知られていた。しかし、養殖漁業が産業化するにつれて、養殖業をとりまく魚場環境には、水質汚濁、過密養殖による底質悪化などが生じ、これによって養殖魚の健康の低下や病原微生物の侵淫などが著しく増大した。水産統計⁷⁾によれば、魚病による被害高は給飼養殖生産額のおよそ8%に達している上に、逐年増加傾向をたどっている。こうして今や魚病問題は、養殖漁業の推進に大きな障壁となり、その産業化に重要な問題を提起している。

いっぽう、これらの魚病被害に対応するために従来から抗生物質や抗菌剤などの医薬品が多量に使用されて、一応の効果が得られてはいるが、反面それらの残留、あるいは耐性菌の出現など、養殖魚の食品としての安全性が社会問題化したことは、周知のとおりである。

しかし、養殖業における主たる魚病の発生は、微生物感染に起因するので、その対応については、通常の医薬品の投与による暫定的な処置には限界があり、かつ、公衆衛生上においても問題が残されている。

動物の伝染性疾患の対策についてみると、その病原体に対する免疫学的対応が最も有効で適切な手法であることには異論はない。病原微生物の関与する魚類の疾病の防除についても、特異的な免疫を附与して、抵抗性を獲得させることが最も良策と思推される。

1. ワクチン開発の体系化

給飼養殖による漁業における被害の増加と薬剤応用上の問題点から、国は¹¹⁾魚病対策の推進策として、昭和53年度以来、水産庁に「魚病対策総合検討会」を設置して諮問機関とし、これに「医薬品等分科会ワクチン部会」を付設して、魚類防疫技術に関する開発研究の方向づけを行っている。

〔水産庁資料(1983年)〕

図1 水産用ワクチン開発研究の体制(フローチャート)

水産庁が示したフローチャート(図1)によれば、水産用ワクチンの開発研究は、製剤開発を促進するに要する基礎研究と、その実用化のための薬事法第14条によるワクチンの製造承認に関する事項との2方向に区分されている。それゆえ、水産と家畜衛生との行政的連携の緊密化が望まれるところである。すなわち、魚類用ワクチンの開発研究は、水産庁の指導によって行い、得られた試験成績は、その諮問機関による審議を経たのち、薬事法に定められた試験手続きを経て、実用化の段階に至るものと理解され、その過程は水産庁長官通達¹²⁾により、次のように指示されている。(1) 実用化されるワクチンは当面、不活化ワクチンとすること。(2) 開発研究は、(イ) 基礎的研究資料として、使用株の抗原性、製法、用法および用量、効能効果、貯法、有効期間などを明示し、(ロ) 製剤化のための基礎試験には、規格および試験方法の設定に係わる試験、また有効性と安全性に関する試験成績を集積する。その後実施する野外試験に際しては(イ)と(ロ)の試験成績の資料および野外試験計画を水産庁長官に届出を要するものと定められている。これらの事項は、薬事法第14条第3項および動物用医薬品等取締規則第8条の3に示されているもので、動物用生物学的製剤の製造承認申請に添附する試験資料に準じている。

要するに、魚類用ワクチンの製剤化の過程は、すべて水産庁長官の定めに従うものとされているが、製品の製造承認については、薬事法の範疇におかれることから、魚類用ワクチンは動物用生物学的製剤であることには、さらに贅言を要しない。

2. 魚類における免疫学的研究

魚類の伝染病の病原体は主として、細菌、ウイルスあるいは原虫で、これらの微生物が魚病の発生に関与していることは、哺乳類や鳥類のそれと差異はない。

魚類における感染症の研究の進展は、陸生の産業動物の感染症のそれに比べて立ちおけている。産業動物としての家畜・家禽類の生産物は社会的利用性が高く、その生産高において養殖魚類のそれと比較にならない。したがって、その疾病による経済損失への対応の技術的な手段に、著しい差異があり、両者の研究のレベルに幅が生じたことは当然といえよう。

しかし、近年に至り、魚類の養殖技術の発達と普及により、養殖魚類の増加と規模の拡大が起因して、伝染性疾患による被害への対応に迫られ、その研究もようやく緒についたものといえる。

魚病研究の経過をたどってみると、1960年代までは、主として魚病の発生と環境条件の関連性、病魚からの病原体の分離、その性状¹⁰⁾、とくに病原性などが研究の対象であった。また、1970年代の初期にかけては、魚病と病原微生物との関連が、漸次究明されるに至った⁶⁾。

ただ、両者の関連が確かめられたものの、感染病理、ひいては感染のメカニズム、あるいは疾病の発生に関与する発病要因など、いまだに明らかではなく、また、感染にともなう免疫の仕組みなども、哺乳類や鳥類のそれに比べて、解明されているとはいいい難い未知の領域が残されている。最近、獣医学領域²⁾においても、これらの研究が進展している。

表1 魚病の免疫学的研究 (1981~'83)

年度	魚種	研究内容	研究者	文献
1981		Fish biologics, serodiagnostics and vaccines	KARGER, S.	Proceeding of a Symposium National Fish Health Research Laboratory, Leetown, West Virginia
1982	Rainbow trout	<i>Viral haemorrhagic septicemia (VHS) virus</i> Attenuated virus immunogenicity	JRGENSEN, P.E.V.	J. Fish Diseases
1982	Brook trout	<i>Aeromonas salmonicida</i> Immunogenicity of virulent and avirulent isolates	CIPRIANO, R. C., et al.	J. Fisheries and Aquatic Sciences
1982	Rainbow trout	<i>Vibrio anguillarum</i> , vaccination	HORNE, M. T., et al	J. Fish Diseases
1982	Channel catfish	<i>Aeromonas hydrophila</i> , Antigenicity	THUNE, R. L., et al	Progressive Fish-Culturist
1982	Rainbow trout	<i>Aeromonas salmonicida</i> , Immunogenicity	MICHEL, C., et al	J. Fish Diseases
1982	—	Immunology and immunization of fish	MUISWINKEL, W. B. VAN., et al	Developmental and Comparative Immunology
1982	Ayu	<i>Vibrio anguillarum</i> , vaccination	AOKI, T., et al	Bulletin of the Faculty Agriculture, Miyazaki Univ.
1983	Rainbow trout	<i>VHS virus</i> , Attenuated variant immunogenicity	BERNARD, J., et al	Infection and Immunity

(Veterinary Bulletin (1982~'83))

表2 わが国における魚病の免疫に関する研究の概要 (1981—'83)

年代	魚 種	研 究 項 目	報 告 者	報 告 誌
1981	サケ科, キンギョ, テイラピア	免疫の機序, 免疫溶血反応	坂井	日本水産学会誌
	ニジマス	免疫, 魚類の溶血活性と応用性	坂井	日本水産学会誌
	ハマチ	免疫機序, 受働免疫	福田, 楠田	魚病研究
	ニジマス, キンギョ	免疫機序, 末梢リンパ球の作用	福田, 楠田	魚病研究
	ニジマス	免疫機序, リンパ球の芽球化応答	福田, 楠田	魚病研究
	ウナギ	パラコロ病の免疫, 免疫法の検討	YEN LING SONG, et al.	魚病研究
	アユ	ビブリオ病の免疫, 経口投与の効果	KAWAI, K., KUSUDA, et al.	魚病研究
	ブリ	類結節症の免疫, 抗体産生能	FUKUDA, R., KUSUDA, et al.	魚病研究
	アユ	ビブリオ病の免疫, 体表の感染防御能	川合, 楠田	魚病研究
1982	ニジマス	免疫機序, 一次免疫応答の解析	坂井	日本水産学会誌
	ハマチ	免疫機序, 免疫グロブリンの検討	福田, 楠田	日本水産学会誌
	ニジマス	免疫機序, 細胞性免疫への移行	坂井	魚病研究
	ハマチ	類結節症の免疫, 血清中の沈降抗体の産生能	福田, 楠田	魚病研究
1983	ニジマス	IHNウイルス, 培養細胞インターフェロン産生能	佐野, 長倉	魚病研究
	ニジマス	免疫機序, 補体活性化の検討	坂井	日本水産学会誌
	アユ	ビブリオ病, 菌体のリポ多糖類の抗原性	川合, 楠田	日本水産学会誌
	コイ	免疫応答機構, 細胞性免疫防御能	今村, 馬場	日本獣医学会

ともあれ、魚類の免疫機構に関する研究のわが国での歴史は比較的浅いが、海外においては比較免疫学の領域でかなり以前から注目されていた。これは、魚類が無脊椎動物から脊椎動物への橋渡しの位置にあり、その免疫機構は格好な研究対象であるとされていたからである。

魚類は、進化論的には、最下等のメクラウナギから、最上等のスズキの類に至るかなり広範囲の段階のものが含まれている。したがって、網内系の組織器官としての脾臓や胸腺などの免疫機構は、魚種によってかなり相違している。たとえば、メクラウナギの免疫能は欠落するとされていたほどに低いが、現存する硬骨魚では、哺乳類や鳥類に比べて大差のない特異的な免疫能を有することが明らかにされている。

したがって、ほとんどの養殖魚類は、経口的あるいは非経口的に投与した抗原に対して免疫応答を示し、かつ当該病原体に対して免疫を獲得することが、多くの研究¹³⁾によって確認されている。

表1および表2に最近(1981~1983年)における魚病の免疫に関する、国の内外の研究業績の一部を示すが、多種の魚類について、抗原特異性や免疫応答などの免疫機構に関する詳細な研究が報告^{5,8)}されている。

3. 魚 類 ワ ク チ ン 研 究 の 進 展

表3および表4に魚類用ワクチンに関する研究の推移を示したが、外国においては1940年代から、わが国では1960年代から魚類の伝染性疾患の対応にワクチンの

応用が試みられている。

これらのワクチンは、それぞれの病原体を多くは物理・化学的な処理で不活性化したものであり、経皮、経口、浸漬、あるいは噴霧などの方法で投与することによって魚類に免疫を付与し得ることが、抗体産生あるいは感染防御能の証明により確認されている⁹⁾。

わが国の獣医学領域における魚類ワクチンの開発研究はすでに10余年前から、動物用生物学的製剤協会(動生協)のメンバーの一部で開始されていた。

これらの研究は、水産系の大学や試験研究機関との対応あるいはその要請にもとづいて、試験用ワクチンの供給や研究の連携などによって、着々とその成果を得ていた。

動生協のこのような魚類ワクチン開発に関する努力が広く注目され、水産庁長官は、昭和51年8月に魚類用ワクチンの開発研究に関して、動生協に協力を要請した。協会は、それまでの魚類ワクチンの研究に実績があった会員の研究者を構成メンバーとして「魚類ワクチン研究委員会」を設置し、せっそう病、ビブリオ病、類結節症、ノカルジア感染症、あるいは魚類のウイルス病などのワクチンの研究開発を、それぞれの企業努力によって実施してきた。

ついで、昭和53年度に至り、動生協は水産庁よりアユのビブリオ病および、サケ科魚類のせっそう病に関して、ワクチンの実用化研究を依頼され、以後3か年間にわたり、この2つの魚類感染症に対するワクチン実用化のため、詳細な製剤化研究³⁾を行った。その結果、試作

表3 魚類のワクチンに関する研究の進展<その1>

【外国での動向】

年	魚 種	ワ ク チ ン 性 状			報 告 者	報 告 誌
		病 原	不活化法	投与法		
1903	Crusciastench	病魚血清中の抗体確認			BABES, V., et al.	Zentralb. f. Bact
1942	サケ科	<i>B. salmonicida</i>	クロロホルム	経口	DUFF, D. C. B	J. Immunol.
1963	ニジマス	<i>A. hydrophila</i>	加熱	筋注	POST, G,	Fish and Game, Dept. Information
1964	マス類	<i>A. salmonicida</i>	生菌による免疫		KRANTZ, G. E. J., et al.	Prog. Fish Cult.
1965	ニジマス	<i>Redmouth bacterium</i>	フェノール	経口	ROSS, A. J., et al.	J. Fish Res. Board. Can.
1965	サケ科	<i>A. salmonicida</i>	ホルマリン	経口	SPENCE, K. D., et al.	Can. J. Microbiol.
1966	サケ科	<i>A. salmonicida</i>	超音波	経口	KLONTZ, G. W.	Immunopathology U. S.
		カリウムミョウバン, アジュバント		効果を認める		
1972	コイ	<i>A. hydrophila</i>	・	経口	SCHÄPERCLAUS, W.	Arch. Exper. Veterinamedizin
1972	マス類	<i>V. anguillarum</i>	超音波	経口	FRYER, J. L., et al.	in "Progress Infishery Food Science 5"
1976	サケ科	<i>V. anguillarum</i>	・	腹腔内	ANTIPA, R.	J. Fish Res. Board Can.
1976	ニジマス	高張処理浸漬で、牛血清アルブミンの体内移行			AMEND, D. F., et al.	Science,
1977	サケ科	<i>V. anguillarum</i>	・	浸漬(二浴)	ANTIPA, R., et al.	J. Fish Res. Board Can.
1977	サケ科	<i>A. salmonicida</i>	・	浸漬(二浴)	CROY, T. R., et al.	Aquaculture
1978	サケ科	<i>V. anguillarum</i>	・	噴霧	GOULD, R. W., et al.	Fish Pathol.
1979	サケ科	<i>V. anguillarum</i>	・	浸漬(一浴)	GOULD, R. W., et al.	J. Fish Res. Board Can.
1980	サケ科	<i>V. anguillarum</i>	・	浸漬(一浴)	EVENLY, T. P. T., et al.	in "Fish Diseases"

表4 魚類のワクチンに関する研究の進展<その2>

【国内での動向】

年	魚 種	ワ ク チ ン の 性 状			報 告 者	報 告 誌
		病 原	不活化法	投与法		
1964	ニジマス	<i>V. anguillarum</i>	加熱	経口	SAITO, et al.	Acta Medica. Biol.
	ニジマス	<i>V. anguillarum</i>	ホルマリン	経口	林, ほか	三重県水産学部紀要
1969	ウナギ	<i>V. anguillarum</i>	チメロサル	経口	室賀, 江草	魚病研究
1976	サケ科	<i>A. salmonicida</i>	ホルマリン	筋注, 経口	原, ほか	魚病研究
	サケ科	IHN ウイルス	(弱毒)	浸漬	FRYER, S. L., et al.	魚病研究
1978	ニジマス	IHN ウイルス	ホルマリン	浸漬, 腹腔内	長林, ほか	日本獣医学会報告(第85回)
	アユ	<i>V. anguillarum</i>	ホルマリン	浸漬	青木, 北尾	魚病研究
	アユ	<i>V. anguillarum</i>	ホルマリン	噴霧	ITAMI, T., et al.	Bull. Japan. Soc. Aci. Fish
1979	アユ	<i>V. anguillarum</i>	ホルマリン	経口, 浸漬	中島, 近畑	魚病研究
	ウナギ	<i>E. tarda</i>		浸漬	川合, ほか	日本水産学会報告
1980	アユ	<i>V. anguillarum</i>	ホルマリン	噴霧	伊丹, 楠田	日本水産学会誌
1981	ハマチ	<i>P. piscicida</i>	ホルマリン	噴霧	福田, 楠田	日本水産学会誌
	サケ科	<i>A. salmonicida</i>		経口, 筋注, 浸漬	動生協	水産庁依託研究報告書
1982	アユ	<i>V. anguillarum</i>	ホルマリン	経口, 浸漬	動生協	水産庁依託研究報告書
	ハマチ	<i>Streptococcus</i> sp.		経口	飯田, 若林, 江草	魚病研究
1983	ブリ	<i>P. piscicida</i>	ホルマリン	浸漬	動生協	水産庁依託研究報告書
	ウナギ	<i>E. tarda</i>	凍結融解濾液	浸漬	木村, ほか	日本水産学会報告

ワクチンを作製し、対象魚に対する用法・用量の検討、安全性・有効性試験を積み重ね、さらに有効性評価のため、対象魚以外の魚種あるいは、実験動物についても調査した。

これらの試験成績にもとづいて、アユビブリオ病不活化ワクチンについては、経口用と浸漬用製剤、またサケ

科魚類のせつそう病不活化ワクチンについては、経皮、経口および浸漬用の各製剤などの規格案が作成され、これに準拠した試作ワクチンが、各府県の水産試験場において、安全性と実験感染魚を用いての有効性が評価された。

その結果、せつそう病ワクチンの有効性は不安定であ

ったので、改良が必要とされた。しかし、アユビブリオ病ワクチンについては、実用性が期待できると判断され、薬事法第80条の2により、10県の水産試験場で治験が行われた。すなわち、体重約4～40gのアユ約16,000匹を供試して調べた浸漬法によるワクチンの免疫効果は、無処置の対照群と対比した試験群の平均有効率から確認され⁹⁾、実用化が方向づけられた。また、動生協に対する水産庁の魚類ワクチンの研究開発は、昭和

57年以降に、ブリの類結節症ワクチンについて依頼されたので、継続して研究が進められている。

なお、米国における魚類ワクチンの実用化に関しては、表5¹⁾に示す過程で行われている。

すでに述べたように、魚類には防御免疫が成立し、魚類の伝染性疾患に対する動物用生物学的製剤の実用性を期待し得るが、その製品化に関しては、なお、幾多の行政サイドでの問題が残されている。

獣医学領域においては、家畜・家禽あるいは伴侶動物などの、未知の伝染病の防遏に動物用ワクチンを研究開発して、動物疾病の予防治療、生産障害の防除および、公衆衛生の向上に寄与してきた。このような経緯から、魚類ワクチンの実用化を早急に実施することは、魚病による給飼養殖業の被害対策上大いに緊要であり、かつ、食品衛生上においてもきわめて重要であることを痛感する。

日本学術会議獣医学研究連絡委員の梁川 良教授に敬意を表し、またご校閲をいただきました伊澤久夫教授に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) ANTIPA, R. G., CROY, T. R.: *Fish Vaccine Development and Testing*. *Prog. Fish-Cult.*, 41, 1, 46～48 (1979).
- 2) 馬場 威: 魚病学会講演要旨, 11～12 (1983).
- 3) 動生協: ワクチン実用化委員会報告書 (1960～'62).
- 4) 動生協: アユのビブリオ病不活化ワクチンに関する野外試験成績について, 水産用生物学的製剤試験報告書 (1983).
- 5) ELLIS, D. E.: *The Immunology of Teleosts. Fish Pathology*, edited by Roberts, R. J., 92～104 (1978).
- 6) FINN, P. J.: *The Protective Mechanisms in Disease of Fish*. *Vet. Bull.*, 40, 12, 873～886 (1970).
- 7) 魚病の本編集委員会編: 魚病の本, 養殖生産の安定をめざして (1983).
- 8) 今村淳資, 馬場 威: 第95回日本獣医学会議講演要旨, 138 (1983).
- 9) 城 泰彦, 森川 進, 楠田理一: 日本魚病学会講演要旨, 8～10 (1983).
- 10) 児玉 洋, 伊澤久男, ほか: 第95回日本獣医学会議講演要旨, 146 (1983).
- 11) 水産庁資料: 魚病に関する当面の対策と今後の方向づけ (1978～'79).
- 12) 水産庁長官通達: 水産用生物学的製剤の開発研究について (1982).
- 13) SHIESKO, S. F.: *Immunization of Fishes; A Review*, *F. Wildl. Dis.*, 6, 24 (1970).

表5 米国における市販魚類ワクチンの開発と製造の過程

[ANTIPA, R. G. & T. R. CROY (1979)]