

4. ヒトロタウイルスワクチン

谷口 孝喜

藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座

2006年に2種のヒトロタウイルスワクチン（RotarixとRotaTeq）のすぐれた有効性と安全性を示す臨床試験成績が報告されて以来、ロタウイルスワクチンに対する関心は大いに高まった。これらのワクチンは100カ国以上で認可され、約30カ国で定期接種されている。防御能は期待以上であり、重症ロタウイルス下痢症乳児の大幅な減少につながった。わが国においても、昨年11月にRotarixの投与が開始され、RotaTeqについても間もなく開始される。これら2種のヒトロタウイルスワクチンの組成、特徴、実際の効果について記載し、腸重積、感染防御の機構、ワクチン株の排泄の意味など、問題点を含めた今後の展望についてまとめた。

1. はじめに

1973年にヒトロタウイルスが発見されて以来、それまでにすでに発見されていた動物ロタウイルスとともに、その遺伝子構造、粒子構造、抗原構造、構造および非構造タンパク質の構造と機能、増殖の過程、病態生理、疫学、生態などが次々と明らかにされてきた。それら研究の究極の目的は、ロタウイルスに対する感染防御であり、そのための最良の方法としてのワクチン開発であった。

ロタウイルスは、きわめて多数の哺乳動物種と鳥類を宿主とする。サル、ウシ、ウマ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、ネコ、イヌ、シカ、マウス、ラットなどと多様である。ヒトロタウイルスは様々な動物にも実験的に感染し、下痢を誘発する場合もある。特に、生後5～7日齢の乳飲みマウスは、感染実験動物として最適である。ただ感染防御については、マウスの実験系を中心に多くの成果が得られたが、ヒトでの免疫応答、感染防御機構を必ずしも反映したものではない場合も多い。

ワクチン開発は大きな目標であった。そこに到るまでに

は、さまざまなステップが踏まれてきた。ヒトロタウイルスの培養細胞での増殖系がなかったこともあり、動物由来ロタウイルスを用いた“ジェンナー方式”が考えられた。ウシロタウイルス（RIT4237）に始まり、サルロタウイルス（RRV）、そして、“変法ジェンナー方式”としてのサルヒトロタウイルスのリアソータント（RotaShield）が開発された。1998年には、RotaShieldが米国で150万ドースが投与されたが、腸重積という有害事象が明らかとなり、市場から撤退した。その後、ワクチン開発はかなり悲観的であったが、ワクチン開発研究は着々と進められ、2006年に2種類のロタウイルスワクチンRotarixとRotaTeqの大規模な臨床試験成績が報告されることとなった^{1,2)}。これら2種の経口弱毒生ワクチンは、100カ国以上で認可され、約30カ国で定期接種されている。わが国でもすでに臨床試験は終了し、任意の投与が開始されている³⁾。これらロタウイルスワクチンの組成と防御効果、特徴、さまざまな問題点を含めた今後の展望についてまとめた。

2. ロタウイルス粒子と分類

ロタウイルス粒子は三層構造をとり、内部に11本の分節二本鎖RNAで構成されるゲノムを有する。最内層はVP1, VP2, VP3, 内層はVP6, 外層はVP7とVP4からなる。粒子表面の2種の感染防御抗原VP7とVP4が規定する2種の独立した血清型（遺伝子型）GタイプとPタイプを有し、それぞれG1～G27, P[1]～P[35]と多数存在する。最近、ロタウイルスゲノムの全塩基配列が決定されることが多く、ゲノムを構成する11本すべての分節RNAの遺伝子型を示すこともある。VP7とVP4以外には、VP6:

連絡先

〒470-1192

愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

藤田保健衛生大学医学部ウイルス・寄生虫学講座

TEL: 0562-93-2467

FAX: 0562-93-4008

E-mail: kokitani@fujita-hu.ac.jp

表1 ヒトロタウイルスワクチン RotaTeq と Rotarix および代表的なヒトロタウイルス株の遺伝子型

		遺伝子型										
		VP7	VP4	VP6	VP1	VP2	VP3	NSP1	NSP2	NSP3	NSP4	NSP5
RotaTeq の親株	RVA/Cow-tc/USA/WC3/1981/G6P7[5]	G6	P[5]	I2	R2	C2	M2	A3	N2	T6	E2	H3
RotaTeq に含まれる 5 株	RVA/Vaccine/USA/RotaTeq-WI79-9/1992G1P7[5]	G1	P[5]	I2	R2	C2	M1	A3	N2	T6	E2	H3
	RVA/Vaccine/USA/RotaTeq-SC2-9/1992G2P7[5]	G2	P[5]	I2	R2	C2	M1	A3	N2	T6	E2	H3
	RVA/Vaccine/USA/RotaTeq-WI78-8/1992G3P7[5]	G3	P[5]	I2	R2	C2	M2	A3	N2	T6	E2	H3
	RVA/Vaccine/USA/RotaTeq-BrB-9/1992G4P7[5]	G4	P[5]	I2	R2	C2	M2	A3	N2	T6	E2	H3
	RVA/Vaccine/USA/RotaTeq-WI79-4/1992G6P1A[8]	G6	P[8]	I2	R2	C2	M2	A3	N2	T6	E2	H3
Rotarix	RVA/Vaccine/USA/Rotarix-RIX4414/1988/G1P1A[8]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
代表的なヒトロタウイルス株	RVA/Human-tc/USA/Wa/1974/G1P1A[8]	G1	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
	RVA/Human-tc/USA/DS-1/1976/G2P1B[4]	G2	P[4]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
	RVA/Human-tc/USA/P/1974/G3P1A[8]	G3	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
	RVA/Human-tc/GBR/ST3/1975/G4P2A[6]	G4	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
	RVA/Human-tc/IND/69M/1980/G8P4[10]	G3	P[10]	I2	R2	C2	M2	A2	N2	T2	E2	H2
	RVA/Human-tc/USA/WI61/1983/G9P1A[8]	G9	P[8]	I1	R1	C1	M1	A1	N1	T1	E1	H1
	RVA/Human-tc/PHL/L26/1988/G12P4[4]	G12	P[4]	I2	R2	C2	M1	A2	N1	T2	E2	H1

I1 ~ I16, VP1 : R1~R9, VP2 : C1~C9, VP3 : M1~M8, NSP1 : A1~A16, NSP2 : N1~N9, NSP3 : T1~T12, NSP4:E1~E14, NSP5/6:H1~H11 と分類されている⁴⁾ (表 1)。たとえば, KU 株では, G1-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1 と示す。さらに, ロタウイルス株の表記も, ロタウイルス群 / 動物種 / 分離国 / 一般的な名前 / 分離年 / G タイプと P タイプのように示すこととなった。たとえば, Wa 株は, RVA/Human-tc/USA/Wa/1974/G1P[8] と示す⁴⁾ (表 1)。

3. ワクチン開発の必要性和その背景

ロタウイルス感染は, 生後 6 ヶ月 ~ 2 歳をピークとし, 5 歳までにほぼすべての乳幼児が感染し発症すると言われている。重症となる例が多く, わが国でも, 三重県での調査では, 5 歳までに 37 ~ 61 人に 1 人の割合でロタウイルスによる入院例が認められる^{5,6)}。さらに, 開発途上国では, 年間約 45 ~ 70 万人の乳幼児が死亡していると算定されている⁷⁾。

ロタウイルス感染では, 抗原血症, ウイルス血症も明らかとなり, 急性胃腸炎以外の疾患との関連性も示唆されている。肝炎, 腎炎, DIC (播種性血管内凝固症候群), 赤血球貪食性リンパ組織サイトーシス, そして脳炎, 脳症, 痙攣などの中枢神経疾患などである⁸⁻¹³⁾。

ロタウイルスの感染性はきわめて高く, きわめて少量 (1 ~ 100 個) の感染性ロタウイルスにより感染・発症が成立すると言われている。下痢症患者では, 1 g 中に 10^{10-12} ものウイルスが排泄されるため, 衛生状態をいかに高めてもその制御はむずかしい。また, 院内感染の原因として重要である。こうしてワクチンによる感染防御の重要性が認

識されてきた。

4. 開発された 2 種のワクチン

ロタウイルスの自然感染において, 重症化するの初感染時であり, その後の感染ごとに症状は和らいでいく¹⁴⁾。また, 感染防御抗原 (中和抗原) VP7, VP4 に対する免疫応答では, 初感染ではタイプ特異的であるが, 再感染により複数のタイプに対する交叉反応が強くなる¹⁵⁾。2 種のヒトロタウイルスワクチン Rotarix と RotaTeq は, こうした自然感染での様相をもとに開発された経口の弱毒生ワクチンである。

4-1 RotaTeq

RotaTeq は, サルロタウイルス RRV 株をベースとして作成された 4 価の RotaShield のウシロタウイルス版である。RotaTeq は, ウシロタウイルス WC3 株 (G6P[5]) をベースとし, ヒトでの G タイプのほとんどを占める G1, G2, G3, G4 ヒトロタウイルスの VP7 遺伝子を組み込んだリアソータント 4 種, およびヒトロタウイルスにもっとも多い P[8] の VP4 遺伝子を含むリアソータント 1 種, 計 5 種の混合物である 5 価ワクチンである¹⁶⁾ (表 1, 図 1)。2006 年の大規模臨床試験成績では, 重症ロタウイルス胃腸炎に対する防御効果 (有効率) は 98% であり, 腸重積に対するリスクは, プラセボ群と変わりがなかった。

4-2. Rotarix

Rotarix は, 地球レベルでもっとも高頻度に存在する G1P[8] のタイプを有するヒトロタウイルス由来である。下痢症患者から分離された 89-12 株をアフリカミドリザル腎臓株化細胞で 33 回継代後, 3 回限界希釈し選択された

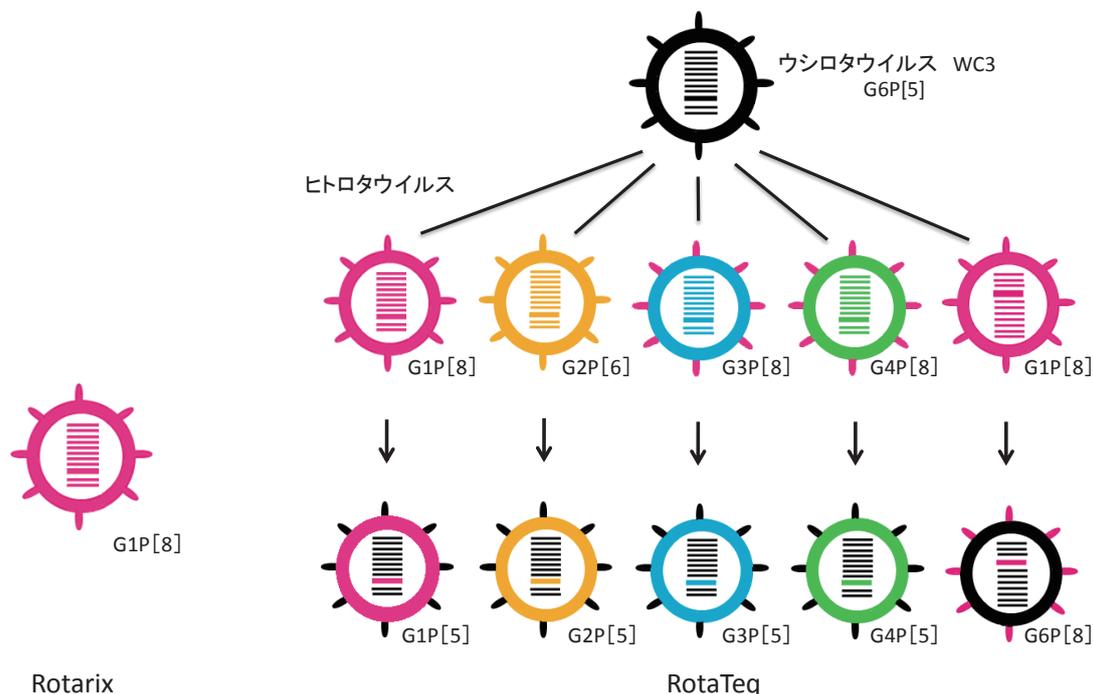


図1 2種のヒトロタウイルスワクチン Rotarix および RotaTeq の組成

Rotarix はヒトロタウイルス G1P[8] のみからなる一価のワクチンで、RotaTeq は、ウシロタウイルス WC3 株 G6P[5] に対して、ヒトロタウイルス G1, G2, G3, G4 の VP7 遺伝子を組み込んだリアソータント 4 種と、ヒトロタウイルス P[8] の VP4 遺伝子を組み込んだリアソータント 1 種の計 5 種からなる 5 価のワクチンである。

株をさらに 7 回 Vero 細胞で継代することによって得た弱毒株である。実は、Rotarix の親株 89-12 株は、RotaTeq の親株であるウシロタウイルス WC3 株の臨床試験において、プラセボ群での下痢症発症者から分離されたものである¹⁷⁾。2006 年の大規模臨床試験成績では、重症ロタウイルス胃腸炎に対する防御効果(有効率)は、85%であり、RotaTeq と同様に、腸重積に対するリスクは、プラセボ群と同じであった。

5. ワクチンの感染防御効果の基盤

世界各地での臨床試験および市販後調査での成績はすこぶる良好である¹⁸⁻²⁵⁾。米国では、2006 年 2 月に RotaTeq が、2008 年 8 月に Rotarix が導入されたが、2000 年～2006 年と比較して、2008 年～2009 年では、ロタウイルスの陽性率は 25% から 10% へと大幅に減少した。また、ロタウイルス流行の始まりが 2007-2008 では 11 週、2008-2009 年では 6 週遅くなり、流行のピークも 3 月の初旬からそれぞれ 4 月下旬、3 月下旬と遅くなった。流行の期間も、2000-2006 年の 26 週間から、2007-2008 年では 14 週間に、2008-2009 年では 17 週間と短くなった²⁵⁾。こうして、これらワクチンの効果は劇的であった。同様の傾向が、他の国々でも報告されている。2 種のワクチンとも、重度の胃腸炎に対する防御では、85% 以上の有効率が報告されている。

こうした感染防御の機構がすっきりと説明されているわけではない。RotaTeq では、主として VP7 と VP4 に対する血清型特異的な中和抗体の作用を期待したものであり、Rotarix については、中和抗体以外に、内部蛋白質の共通抗原に対する免疫応答を期待したものである。Rotarix は単価ワクチンであり、抗原型が大きく異なる G2 に対する交叉防御能が懸念されたが、市販後調査でも、G2 に十分な交叉防御能が認められている。血清型を規定する VP7 と VP4 には、それぞれに、交叉反応性の中和エピトープの存在が知られている。したがって、ワクチン株の投与により、交叉反応性中和抗体の産生が期待される。実際、VP7 上には、G1, G3, G4 のロタウイルスを共通に中和する交叉反応性中和エピトープの存在が知られている²⁶⁾。また、VP4 についてはより多数の交叉反応性中和エピトープの存在が知られている。P[8] と P[6] のロタウイルスを、あるいは P[8] と P[4] と P[6] のロタウイルスを共通に中和するマウスのモノクロン抗体が得られている²⁷⁾。同様の反応性を有するヒト由来の中和モノクロン抗体も得られている²⁸⁾。感染例やワクチン投与例でも、こうした交叉エピトープに対する交叉抗体の産生が確認されている^{29,30)}。

さらに、ウイルス粒子の内部蛋白質である群特異的抗原 VP6 の役割もかなり高いと思われる。抗 VP6 モノクロン IgA 抗体を持続的に分泌するように処置されたマウスは、

表2 Rotarix および RotaTeq の臨床試験および市販後調査の成績

ワクチン投与国	ワクチン	成績	文献
臨床試験成績			
アルゼンチンなど	Rotarix	重症のロタウイルス胃腸炎：84.8%の有効性	1)
フィンランドなど	RotaTeq	重症のロタウイルス胃腸炎：98.0%の有効性	2)
シンガポール	Rotarix	重症のロタウイルス胃腸炎：96.1%の有効性	20)
ガーナ、ケニア、マリ	RotaTeq	重症のロタウイルス胃腸炎：39.3%の有効性	51)
バングラデシュ、ベトナム	RotaTeq	重症のロタウイルス胃腸炎：48.3%の有効性	53)
マラウイ、南アフリカ共和国	Rotarix	重症のロタウイルス胃腸炎：61.2%の有効性	52)
市販後成績			
ベルギー	Rotarix	ロタウイルスによる入院：65～83%の減少 検査センターでのロタウイルス陽性と診断される症例数が50%減少	21)
オーストラリア	Rotarix と RotaTeq	ロタウイルスによる入院：68～93%の減少 ワクチンを受けていない2歳以上の子供でのロタウイルスによる入院が50%以上減少	22)
米国	RotaTeq (2006～)、 Rotarix (2008～)	ロタウイルス胃腸炎での救急外来：89%の減少 検査センターでのロタウイルス陽性と診断される症例数が60%減少(2007-2008)あるいは86%減少(2009-2010)	23) 24)

ロタウイルス感染による下痢を免れる³¹⁾。本来中和活性のない抗VP6抗体は、分泌型IgAの場合、生体内においては細胞内中和作用があり得ると考えられている。また、発現VP6、あるいはVP2とVP6を細胞内で共発現することで得られる人工空粒子(VP2/6)を粘膜アジュバントとともにマウスに鼻腔内接種すると、その後強毒ロタウイルスを接種しても下痢発症から免れる。その際、Th1系、Th2系双方のサイトカインの顕著な発現がみられ、CTL反応も誘導される。しかも、こうした感染防御は、血清型特異的ではなく、群に共通に、つまりA群のロタウイルスであれば、血清型に関係なくみられる。こうして、ロタウイルス粒子表面の2つの中和抗原(感染防御抗原)VP7とVP4のみならず、内部抗原(特にVP6)の感染防御に対する関わりは、交叉感染防御の面できわめて重要であると言える。

このように、ロタウイルスワクチンの感染防御の基盤は、VP7、VP4に対する交叉中和反応、G1またはG1～G4に対する特異的中和反応、VP6(およびVP2)に対する細胞傷害性Tリンパ球の働きなどが、複雑に作用していると考えられる。

6. 弱毒化のメカニズム

弱毒のメカニズムを究めるためには、病原性のメカニズム、特に、病原性を支配する遺伝子の塩基配列ないしはアミノ酸配列領域を同定しなければならない。しかしながら、ロタウイルスの場合、いまだ明確となっていない。病原性に関する最近の成果として、NSP4の作用が注目されている。ロタウイルス感染で破壊された細胞から放出された

NSP4が、ロタウイルス非感染細胞の細胞膜上のホスホリパーゼC-イノシトール三リン酸経路を活性化し、Ca²⁺の貯蔵庫である小胞体からのCa²⁺の放出を促し、細胞膜のCa²⁺依存性Cl⁻チャンネルを開いて、Cl⁻の分泌を亢進することで、下痢が誘起されると理解されている³²⁾。

ブタでの感染実験で、強毒ブタロタウイルスの弱毒化にNSP4のエンテロトキシン活性領域であるアミノ酸No.131～140のアミノ酸配列が関与していることが示されている。しかし、Rotarixの親株である、下痢患児から分離した強毒株89-12株と、この株を培養細胞で瀕回継代を続けて得た弱毒株との間でのNSP4のアミノ酸配列を比較した成績は、すっきりしなかった。45番目のアミノ酸がスレオニンからアラニンに置換していたが、アラニンは他の強毒ウイルス株のNSP4でよくみられるアミノ酸であったことより、このアミノ酸への置換が弱毒に関与しているとは言えない³³⁾。89-12株のゲノムの全塩基配列はまだ公表されていないが、89-12株の培養細胞での継代ごとの塩基配列変化を網羅的に解析すると、弱毒に関与する領域がかなりわかってくるかも知れない。

Hoshinoら³⁴⁾は、幼ブタに下痢を発症させる強毒株であるブタロタウイルスSB-1A株とブタには非病原性のヒトロタウイルスDS-1株の間で11種の単一遺伝子リアソータントを作成し、ブタでの下痢誘発能を調べた。その結果、病原性には単一遺伝子ではなく、VP3、VP4、VP7、およびNSP4遺伝子が、宿主側の因子も絡んで、複雑に関与していることが明らかとなった。こうして、病原性は複数の遺伝子が関連し、腸管内でのウイルス増殖の効率性に関与していると考えられる。つまり、弱毒の分子基盤は明らかで

ないので、もし、今後変異を蓄積した場合に強毒に近づくのか、弱毒マーカーがあるのかなど不明な点は多い。

RotaTeqにおいては、VP7 遺伝子あるいはVP4 遺伝子がヒトロタウイルス由来であるが、それ以外の遺伝子はウシロタウイルス由来である。そこで、本来のヒトロタウイルスと異なり、「種の壁」が働いているゆえ、ヒトでの増殖効率がきわめて悪いのは理解できる。しかし、どの遺伝子のどの領域がどのステップで増殖効率に関わっているのかなど、RotaTeqの弱毒の機構も実はよくわかっていない。

7. 腸重積について

RotaShield 投与によりみられた有害事象である腸重積は、腸の近位部が遠位部に入りこむ（陥入）ことにより起こる。放置すると、壊死、腸穿孔を起こし、命にかかわることがある。米国では、1年間に乳児10万人あたり50人の自然発生があるとされる。発症のピークは生後3～9ヶ月であり、季節性はないがアデノウイルス、ヒトヘルペスウイルス6型、EBウイルス、サイトメガロウイルスなどによる感染症が多いと考えられている。

RotaShield において、1回目の投与後1週間で腸重積が約30倍の増加があった。Rotarixでは、6～14週（ラテンアメリカ）あるいは6～15週（ヨーロッパ）、RotaTeqでは6～12週での1回目の投与で、腸重積の増加はなかった。しかし、市販後調査において、オーストラリアでは、2007年7月～2008年12月の間での調査で、1回目の投与後1～7日、RotaTeqで5.3倍、Rotarixで3.5倍の有意な増加があり、投与後1～21日では、RotaTeqで3.5倍、Rotarixで1.5倍の有意な増加があった³⁵⁾。また、メキシコでは、Rotarixで1回目の投与後1週間で、約5倍の増加があったとの報告がある³⁶⁾。一方、ブラジルでは、有意な増加はなかった。米国では、2年間の市販後調査で、RotaTeqで20万ドースで、30日後での増加もなく、1回目の投与後1週間で腸重積の例はなかった³⁷⁾。2006年5月～2010年2月の78万ドースでの調査では、RotaTeq投与後1～7日、1～30日で腸重積の増加はなかった。こうして、国により違いが見られることから、今後の推移を見守りたい。加えて、ワクチン投与が本格化する前に、わが国における腸重積の自然発生頻度を全国レベルで明確にすべきである。

成熟マウスでは、LPS（リポポリサッカライド）を腹腔に投与することで、腸重積を再現できる。LPS投与の3日前にロタウイルスを経口投与すると、腸重積の発症が増加するとの報告がある³⁸⁾。その理由として、TNF- α の増加が考えられている。これは、あくまで動物実験であり、ロタウイルスの自然感染での腸重積との関連は、否定的である。

腸重積の発生は、年齢依存性が明確であり、RotaShield における高率な腸重積の発生は、高齢で投与を受けた場

合に顕著であった。そこで、RotaShield を新生児に投与することで、腸重積の発生のリスクを軽減ないし回避できるであろう。この考えにもとづいて、ガーナではRotaShieldの臨床試験が進められており、生後60日までに投与を完了すると、腸重積の発生は低いと報告されている。

こうした背景のもと、紛れ込みを含む腸重積の発生を可能な限り抑えるためにも、投与スケジュールは厳格に守らなければならない。WHOおよびは、米国ACIP（Advisory Committee on Immunization Practices；ワクチン接種に関する諮問委員会）は、最初の投与を生後15週まで（14週6日まで）に、すべての投与を32週までに終えるよう推奨している。わが国でも、この点が添付文書に明確に記載されるように改訂された。

8. ワクチン株と野生株との比較

ワクチン株の遺伝子あるいは抗原が、自然界でのロタウイルスの性状とどう関係しているのであろうか？ベルギーでの野生分離株とワクチン株とのVP7およびVP4遺伝子の塩基配列およびそれをもとにした系統関係の比較検討がされている³⁹⁾。

G1では、ベルギーでのG1分離株の95%以上がlineage 1であるが、Rotarixはlineage 2であり、RotaTeqではlineage 3と異なっている。G2分離株も、RotaTeqのVP7とは7個のアミノ酸が異なっている。G3分離株では、アミノ酸の違いは少ないが、RotaTeqのG3のVP7では、通常2か所の糖の付加部位が1つ多く、3カ所所有している点が大きく異なる。オーストラリアでは、RotaTeq導入期にG3が増加した。また、RotaTeqでは、G3に対する抗体応答がやや低いといわれており、これらの結果と関連があるのかもしれないと報告されている。

P[8]について、RotaTeqはlineage 2で、Rotarixはlineage 1であるが、ベルギーでの分離株のほとんどはlineage 3である。一部にlineage 4のP[8]があり、これは、双方のワクチン株とかなり系統的に離れているが、このP[8]の分布がユーラシア、アフリカで増加しているらしい。そもそも、ワクチンに含まれるVP4,VP7遺伝子は、1980年代の分離株由来であり、30年を経た現在ではかなり変異を経ている。野生株の遺伝子、特にVP7およびVP4遺伝子の変遷をワクチン株の遺伝子と比較しながら、今後継続的に調査することは重要である。

9. ワクチン導入後の地域的なGタイプ分布の変化

Rotarixが2006年に導入されたブラジル^{40,41)}、さらに、2006年にRotarixを、2007年にRotaTeqを導入したベルギーにおいては、その後G2の分布が高まった⁴²⁾。また、オーストラリアでは、2007年7月から地域によって異なる2つのワクチンが導入された。Rotarix投与地域では、G2が、RotaTeq投与地域では、投与後G3がより多く分布した⁴³⁾。そ

ここで、ワクチンによる選択圧の影響でその後の分布する血清型が変化したのが議論となった。しかしながら、ワクチンを導入していないブラジルの隣国：エルサルバドル、グアテマラ、ホンジュラスでもG2の分布が多いこと、ワクチンを投与していない地域やRotaTeqを投与した米国の一部の地域でもG2が多い地域があることなど、たまたまそうした血清型の分布の変化があったのではないかとの反論もある。いずれにしても、ワクチン投与開始前後でのロタウイルス血清型の分布の変化を検討することはとても重要であり、現在、三重県を中心に、千葉県、岡山県などで調査を進めている。

10. ワクチン株の排泄

2種のワクチンはともに生ワクチンであり、経口投与され腸管で増殖するわけであるから、当然の結果として、ワクチン株の排泄が起こる。排泄効率は、腸管でのウイルスの増殖効率に関わってくるであろうから、ヒト由来のRotarixの方が排泄効率は高い。

Rotarix 1回目の投与後、25～80%の被投与者に投与後7～9日目にロタウイルスの排泄が観察された。80組の双子で一方がRotarix投与群で他方がプラセボ群の場合、15人(18.8%)のプラセボ群でワクチン株の排泄があったとの報告もある⁴⁴⁾。RotaTeqでは、1回目の投与後8.9～12.7%でウイルスの排泄が起きた。103例中22例(29.4%)がウイルス排泄があったとの報告もある⁴⁵⁾。こうした排泄と伝播はむしろ肯定的に捉える。ワクチン投与を受けていない乳児が、排泄されたワクチンへ暴露されることより、胃腸炎を発症することなく、ワクチン株に対する免疫を獲得しているケースがかなりあるかも知れない。

望ましくない面では、免疫不全児への感染があることや、多くのヒト体内での増殖を重ねることでウイルスの変異が進む可能性があることである。ワクチン投与後の集団でのウイルスの性状の長期的な追跡をすることは意義がある。一方、野生株とワクチン株の間でリアソートメントが起き、リアソータントができるということである。ニカラグアでは、RotaTeq投与を受けたにもかかわらず下痢を発症した便中に、G1-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N2-T1-E1-H1とNSP2遺伝子がRotaTeq由来であるヒトロタウイルスG1P[8]が検出されている⁴⁶⁾。ブルータンクウイルスワクチンにおいても、類似の現象が報告されている。全塩基配列を決定することにより、ワクチン株の伝播による影響を調査することは必要である。

11. 非投与者への伝播と免疫不全児に対する感染

生後2ヵ月の男児がRotaTeqを投与されて10日後に、ワクチンを受けていない2歳6ヵ月の兄が胃腸炎を起こし、救急外来を受診した。141,000人の監視でただ一つの非常に稀なケースであった⁴⁷⁾。検出したロタウイルスは、ワ

クチンの組成であるG1P[5]とG6P[8]の間でのリアソータントG1P[8]であった。また、RotaTeqの初回あるいは2回目投与後1ヶ月以内に脱水、下痢を呈した3例の重症複合免疫不全(SCID)児の例が報告されている⁴⁸⁾。便中のロタウイルスは、ウシロタウイルスWC3株の分節RNA6と同一の塩基配列で確かにワクチン由来であった。これらの患者では、投与後362日後でも便中にロタウイルス抗原が検出された。その後、同様の症例が9例、ワクチン副作用報告システム(VAERS)に報告されている⁴⁹⁾。ロタウイルスワクチンが生後2ヵ月で開始されるため、SCIDの診断がつく以前である。したがって、知らずにSCID患者への投与が行われる可能性は高く、その制御は困難と思われる。これに関連し、SCID患者でのロタウイルス感染の持続により、ロタウイルスの遺伝子の変異の蓄積や、リアレンジメントの生成が起きやすい。長期間ロタウイルスの排泄が持続することによる、環境に与える影響などの点で重視すべきである。RotaTeqを受けその後SCIDであることが分かった患者で、ロタウイルスの持続感染が生じた例では、投与12.5ヵ月後でVP7の主要抗原領域であるアミノ酸No.91,100とVP4の抗原領域アミノ酸No.105にアミノ酸置換が生じていた。しかし、治療としてイムノグロブリン投与を受けたのでその影響であることは否定できない⁵⁰⁾。

Rotarixでも、リアソートメントは起き得るであろうが、Rotarixはヒトロタウイルスでしかも最もコモンなG1P[8]なので、野生株とワクチン株との区別がつきにくい。ワクチン株の自然感染に与える影響を考慮する場合、今後、Rotarixとのリアソータントの検索も必要となろう。

12. 開発途上国での防御効果

ロタウイルス胃腸炎による死亡が多い開発途上国での臨床試験成績が最近報告されるようになった⁵¹⁻⁵³⁾。しかしその有効率は、先進国に比較してかなり低い。アフリカでの重症胃腸炎に対する有効率は、マラウイ(Rotarix)で49.4%、南アフリカ共和国(Rotarix)で76.9%、ガーナ(RotaTeq)で55.5%、ケニア(RotaTeq)で63.9%、マリ(RotaTeq)で17.6%、ニカラグア(RotaTeq)で58%であり、アジアでは、バングラデシュ(RotaTeq)で45.7%、ベトナム(RotaTeq)で72.3%であった。有効率は先進国に比較して明らかに低いが、これらの国々では重篤な胃腸炎を起こす症例数が圧倒的に多いので、ワクチンの効果は極めて高い。これらのワクチンにより、これから10年間に200万人の死亡を防ぐことができると算定されている。

開発途上国での有効率が低い理由として、1)乳児において、経胎盤移行の血中抗ロタウイルス抗体価が高いこと、2)栄養不良のための免疫能の低下、3)腸内細菌叢による干渉、4)特異な血清型の分布などが上げられる。血清型については、アフリカではマラウイ、ケニア、ナイジェリア、ガーナなどでG8の分布が多く、西アフリカではG10が、カメ

ルーンでは G5 が、ネパールでは G12 が分布するなどが報告されている。ニカラグアでは、RotaTeq を投与されたにもかかわらず発症した乳児の便からロタウイルスを検出し、11 本の分節 RNA のすべてをタイプングすることにより遺伝子組成を検討した⁴⁶⁾。コモンな G1P[8] が 11 例、G3P[8] が 1 例検出された。有効率の低さは、血清型でも抗原構造（わずかな違いはみられたが）の違いでもないようであると報告されている。開発途上国でのさらなる有効率向上は 1 つの重要な課題である。

13. おわりに

2 種のヒトロタウイルスワクチンの効果が絶大であることが世界各国から報告されている。すでにわが国でもワクチン投与が開始された。名古屋市をはじめ、いくつかの市町村での公費補助の話題も出ている。こうした船出を喜ぶとともに、ワクチンにはつねに有害事象に対する細心の注意を注がなければならないことも明記すべきである。一部の国で、腸重積の発生がやや高いとの報告もある。特に投与スケジュールには注意し、1 回目の投与の年齢制限、最終投与の年齢制限を厳格に守ることが重要である。

今後、この 2 種のワクチンの効果について、臨床レベルでの研究を推進することにより、より理解を深めなければならない。ワクチン投与後の血清型の変異、遺伝子の変異、抗原エピトープの変異に関する調査も継続的に進め、さらには、次世代のワクチン開発に向けた研究も必要であろう。

参考文献

- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, Cheuvart B, Espinoza F, Gillard P, Innis BL, Cervantes Y, Linhares AC, López P, Macías-Parra M, Ortega-Barría E, Richardson V, Rivera-Medina DM, Rivera L, Salinas B, Paviaruz N, Salmerón J, Rüttimeann R, Tinoco JC, Rubio P, Nuñez E, Guerrero ML, Yarzabal JP, Damaso S, Tornieporth N, Sáez-Llorens X, Vergara RF, Vesikari T, Bouckennooghe A, Clemens R, De Vos B, O'Ryan M; Human Rotavirus Vaccine Study Group : Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 354 : 11-22, 2006.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, Dallas MJ, Heyse JF, Goveia MG, Black SB, Shinefield HR, Christie CD, Ylitalo S, Itzler RF, Coia ML, Onorato MT, Adeyi BA, Marshall GS, Gothefors L, Campens D, Karvonen A, Watt JP, O'Brien KL, DiNubile MJ, Clark HF, Boslego JW, Offit PA, Heaton PM; Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team : Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 354 : 23-33, 2006.
- Kawamura N, Tokoeda Y, Oshima M, Okahata H, Tsutsumi H, Doorn LJV, Muto H, Smolenov I, Suryakiran PV, Han HH: Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4412 in Japanese infants during the first two years of life. *Vaccine* 29:6335-6341, 2011.
- Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Banyai K, Brister JR, Buesa J, Esona MD, Estes MK, Gentsch JR, Iturriza-Gomara M, John R, Kirkwood CD, Martella V, Mertens PPC, Nakagomi O, Parreno V, Rahman M, Ruggeri FM, Saif LJ, Santos N, Steyer A, Taniguchi K, Patton JT, Desselberger U, Ranst MVJ: Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch. Virol.* 156:1397-1413, 2011.
- Kamiya H, Nakano T, Inoue M, Kamiya H, Add TT, Patel M, Orenstein WA, Parashar UD: A retrospective evaluation of hospitalizations for acute gastroenteritis at 2 sentinel hospitals in central Japan to estimate the health burden of rotavirus. *J Infect Dis* 200:S140-146, 2009.
- Kamiya H, Nakao T, Kamiya H, Yui A, Taniguchi K, Parashar U: Rotavirus-associated acute gastroenteritis hospitalizations among Japanese children aged <5 years: active rotavirus surveillance in Mie Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 64:482-487, 2011.
- Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 12: 304-306, 2006.
- Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, Warfield KL, Ciarlet M, Estes MK, Bok K, Bishop RF, Conner ME : Rotavirus antigenemia and viraemia : a common event? *Lancet* 362 : 1445-1449, 2003.
- Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, Staat MA, Azimi P, Bennett BL, Piedra PA, Conner ME : Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med* 4 : e121, 2007.
- Chitambar SD, Tatte VS, Dhongde R, Kalrao V: High frequency of rotavirus viremia in children with acute gastroenteritis: discordance of strains detected in stool and sera. *J Med Virol* 80 : 2169-2176, 2008.
- Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Miyake F, Suga S, Asano Y, Ohashi M, Suzuki K, Nishimura N, Ozaki T, Yoshikawa T : Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 122 : 392-397, 2008.
- Ramig RF: Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5 : 591-612, 2007.
- 森島恒雄 : 小児の急性脳炎・脳症の現状 . ウイルス 59 : 59-65, 2009.
- Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S, Glass RI, Estes MK, Pickering LK, Ruiz-Palacios GM : Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 335 : 1022-1028, 1996.
- Ward RL, Clark HF, Offit PA: Influence of potential protective mechanisms on the development of live rotavirus vaccines. *J Infect Dis* 202 : S72-S79, 2010.
- Matthijnssens J, Joelsson DB, Warakomski DJ, Zhou T, Mathis PK, van Maanen MH, Ranheim TS, Ciarlet M: Molecular and biological characterization of the 5 human-bovine rotavirus (WC3)-based reassortant strains of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Virology* 403:111-127, 2010.
- Ward RL, Bernstein DI: Rotarix: A rotavirus vaccine

- for the world. *Clin Infect Dis* 48:222-228, 2009.
- 18) Gray J: Rotavirus vaccines: safety, efficacy and public health impact. *J. Intern. Med.* 270:206-214, 2011.
 - 19) Patel MM, Steele D, Gentsch JR, Wecker J, Glass RI, Parashar UD: Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 30:S1-S5, 2011.
 - 20) Phua KB, Lim FS, Lau YL, Nelson EAS, Huang LM, Quak SH, Lee BW, Teoh YL, Tang H, Boudville I, Oostvogels LC, Suryakiran PV, Smolenov IV, Han HH, Bock HL: Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: Randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine* 27:5936-5941, 2009.
 - 21) Braeckman T, Van Herck K, Raes M, Vergison A, Sabbe M, Van Damme P: Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr Infect Dis* 30:S21-S24, 2011.
 - 22) Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, Akikusa JD, Kelly JJ, Kirkwood CD : Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's national childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 30:S25-S29, 2011.
 - 23) Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Quaye O, Mijatovic-Rustempasic S, Patel MM, Baker CJ, Parashar UD: Sustained protection from pentavalent rotavirus vaccination during the second year of life at a large, urban United States pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J* 29:1133-1135, 2010.
 - 24) Tate JE, Mutuc JD, Panozzo CA, Payne DC, Cortese MM, Cortes JE, Yen C, Esposito DH, Lopman BA, Patel MM, Parashar UD: Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J* 30:S30-S34, 2011.
 - 25) CDC : Reduction in rotavirus after vaccine introduction - United States, 2000-2009. *MMWR* 58 : 1146-1149, 2009.
 - 26) Taniguchi K, Hoshino Y, Nishikawa K, Green KY, Maloy WL, Morita Y, Urasawa S, Kapikian AZ, Chanock RM, Gorziglia M: Cross-reactive and serotype-specific neutralization epitopes on VP7 of human rotavirus: nucleotide sequence analysis of antigenic mutants selected with monoclonal antibodies. *J. Virol.*, 62:1870-1874, 1988.
 - 27) Taniguchi K, Morita Y, Urasawa T, Urasawa S: Cross-reactive neutralization epitopes on VP3 of human rotavirus: Analysis with monoclonal antibodies and antigenic variants. *J. Virol.*, 61:1726-1730, 1987.
 - 28) Higo-Moriguchi, K., Akahori, Y., Iba, Y., Kurosawa, Y., Taniguchi K: Isolation of human monoclonal antibodies neutralizing human rotaviruses. *J. Virol.* 78:3325-3332, 2004.
 - 29) Taniguchi K, Urasawa T, Kobayashi N, Ahmed MU, Adachi N, Chiba S, Urasawa S: Antibody Response to Serotype-Specific and Cross-Reactive Neutralization Epitopes on VP4 and VP7 After Rotavirus Infection or Vaccination. *J. Clin. Microbiol.*, 29:483-487, 1991.
 - 30) Green KY, Taniguchi K, Mackow ER, Kapikian AZ: Homotypic and heterotypic epitope-specific antibody responses in adult and infant rotavirus vaccinees: Implications for vaccine development. *J. Infect. Dis.*, 161:667-679, 1990.
 - 31) Burns JW, Siadat-Pajouh M, Krishnaney AA, Greenberg HB: Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity. *Science* 272:104-107, 1996.
 - 32) Dong Y, Zeng CQ, Ball JM, Estes MK, Morris AO: The rotavirus enterotoxin NSP4 mobilizes intracellular calcium in human intestinal cells by stimulating phospholipase C-mediated inositol 1,4,5-triphosphate production. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:3960-3965, 1997.
 - 33) Ward RL, Mason BB, Bernstein DI, Sander DS, Smith VE, Zandle GA, Rappaport RS: Attenuation of a human rotavirus vaccine candidate did not correlate with mutations in the NSP4 protein gene. *J Virol* 71:6267-6270, 1997.
 - 34) Hoshino Y, Saif LJ, Kang SY, Sereno MM, Chen WK, Kapikian AZ: Identification of group A rotavirus genes associated with virulence of a porcine rotavirus and host range restriction of a human rotavirus in the gnotobiotic piglet model. *Virology* 209:274-280, 1995.
 - 35) Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, Booy R, Bines JE, the PAEDS/APSU Study Group: Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine* 29:3061-3066, 2011.
 - 36) Patel MM, Lopez-Collada VR, Bulhoes MM et al: Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med* 362:2283-2292, 2011.
 - 37) Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, Hambidge SJ, Glanz JM, Klein NP, Weintraub E: Risk of intussusceptions following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA* 307:598-604, 2012.
 - 38) Warfield KL, Blutt SE, Crawford SE, Kang G, Conner ME: Rotavirus infection enhances lipopolysaccharide-induced intussusceptions in a mouse model. *J Virol* 80:12377-a2386, 2006.
 - 39) Zeller M, Patton JT, Heylen E, De Coster S, Ciarlet M, Ranst MV, Matthijssens J: Genetic analyses reveal differences in the VP7 and VP4 antigenic epitopes between human rotaviruses circulating in Belgium and rotaviruses in Rotarix and RotaTeq. *J. Clin. Microbiol.* 50:966-976, 2012.
 - 40) Carvalho-Costa FA, Araújo IT, Santos de Assis RM, Fialho AM, de Assis Martins CM, Bóia MN, Leite JP : Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis* 15 : 95-97, 2009.
 - 41) Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG, Elrokhsi SH, Belkhir YA, Abugalia M, Dove W, Montenegro FM, Correia JB, Nakagomi O, Cunliffe NA, Hart CA : Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol* 153 : 591-593, 2008.

- 42) Zeller M, Rahman M, Heylen E, Coster SD, Vos SD, Arijs I, Novo L, Verstappen N, Van Ranst M, Matthijnsens J : Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine* 28 : 7507-7513, 2010.
- 43) Kirkwood CD, Boniface K, Barnes GL, Bishop RF : Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, rotarix and rotate, into the national immunization program of Australia. *Pediatr Infect Dis J* 30 : S48-S53, 2011.
- 44) Riverra L, Pena LM, Stainier I, Gillard P, Chevart B, Smolenov I, Ortega-Barria E, Han HH: Horizontal transmission of a human rotavirus vaccine strain – A randomized, placebo – controlled study in twins. *Vaccine* 29:9508-9513, 2011.
- 45) Yen C, Jakob K, Esona MD, Peckham X, Rausch J, Hull JJ, Whittier S, Gentsch JR, LaRussa P: Detection of fecal shedding of rotavirus vaccine in infants following their first dose of pentavalent rotavirus vaccine. *Vaccine* 29:4151-4155, 2011.
- 46) Bucardo F, Rippinger CM, Svenson L, Patton JT: Vaccine-derived NSP2 segment in rotaviruses from vaccinated children with gastroenteritis in Nicaragua. *Infect Genet Evol* 12: 1282-1294, 2012.
- 47) Payne D, Edwards KM, Bowen MD, Keckley E, Peters J, Esona MD, Teel EN, Kent D, Parashar UD, Gentsch JR : Sibling transmission of vaccine-derived rotavirus (RotaTeq) associated with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 125 : 438-441, 2010.
- 48) Patel NC, Hertel PM, Estes MK, de la Morena M, Petru AM, Noroski LM, Revell PA, Hanson IC, Paul ME, Rosenblatt HM, Abramson SL: Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 362 : 314-319, 2010.
- 49) Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D : Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination : reports to the vaccine adverse events reporting system (VAERS). *Vaccine* 28 : 6609-6612, 2010.
- 50) Top KA, Esquelin JM, Yen C, Esona MD, Gentsch JR, Bhatia M, LaRussa P: Detection of mutations in antigenic regions of rotavirus viral proteins 4 and 7 in a child with chronic shedding of rotavirus vaccine-type strain. *Pediatr Infect Dis J* 30:630-632, 2011.
- 51) Armah G, Sowe S, Breiman RF, Dallas MJ, Tapia MD, Feikin DR, Binka FN, Steele AD, Laserson K, Ansa NA, Levine MM, Lewis K, Coia ML, Attah-Poku M, Ojwando J, Rivers SB, Victor J, Nyambane G, Hodgson A, Schdel F, Ciarlet M, Neuzil KM : Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 376 : 606-614, 2010.
- 52) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, Ngwira B, Victor JC, Gilard PH, Chevart BB, Han HH, Neuzil KM : Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362 : 289-298, 2010.
- 53) Zaman K, Dang DA, Victor JC, Shin S, Yunus M, Dallas MJ, Podder G, Vu DT, Le TP, Luby SP, Le HT, Coia ML, Lewis K, Rivers SB, Sack DA, Schödel F, Steele AD, Neuzil KM, Ciarlet M : Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 376 : 615-623, 2010.

Human rotavirus vaccine

Koki TANIGUCHI

Department of Virology and Parasitology,
Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan
E-mail: kokitani@fujita-hu.ac.jp

Since the presentation of the clinical trial reports showing the excellent efficacy and safety of the two human rotavirus vaccines (Rotarix[®] and RotaTeq[®]), the human rotavirus vaccines have received worldwide attention. The two vaccines have been approved in more than 100 countries, and were included in routine immunization schedule in about 30 countries. The effectiveness of the two vaccines exceeded our expectations, and severe rotavirus gastroenteritis cases have been greatly reduced. Also in Japan, administration of Rotarix started just last November, and RotaTeq will be also started soon. On this occasion, composition, characteristics, and effectiveness of these vaccines are described, and some points relating to the vaccination such as intussusception, cross protection, shedding and so on are also discussed.