

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：84407

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09223

研究課題名(和文)麻疹ワクチン誘導免疫が成人の麻疹発症と水平伝播に与える免疫学的影響に関する研究

研究課題名(英文)The influence of vaccine induced immunity for development and transmission of measles in adults

研究代表者

倉田 貴子(Kurata, Takako)

地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所・微生物部・主任研究員

研究者番号：70435890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ワクチン接種歴のある成人の麻疹罹患とウイルスの伝播の可能性については、不明な点が多い。本研究では、ワクチン接種歴のある麻疹患者について、免疫学的およびウイルス学的特徴について検討した。ワクチン接種歴を有する修飾麻疹の患者では、発症早期から特異的IgG抗体が強く誘導されており、排泄されるウイルス量は感受性者に比べて1/100であった。排泄されるウイルス量が少ないため、ワクチン接種歴のある麻疹患者からの感染伝播のリスクは低いと考えられたが、大阪府内で発生した麻疹アウトブレイクの解析から、感受性者には伝播する場合もあることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、Secondary vaccine failure (SVF) の麻疹患者は排泄ウイルス量が典型麻疹患者より1/100程度と有意に少なく、感染伝播のリスクは比較的低いが、感受性者には伝播する可能性がある事を明らかにした。これらの結果は、SVF患者の積極的疫学調査に優先順位を設け効率的にサーベイランスを行うことが可能であることを示唆しており、限られた地方保健行政のリソースを効率的に使用し麻疹流行を制御することに今後大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Measles infection and transmission risk in vaccinated adults remains unclear. In this study, we examined virological and immunological features in measles patients with secondary vaccine failure (SVF). SVF patients with measles produced a huge amount of measles specific IgG antibodies with high avidity at the acute phase and the high IgG concentrations were maintained for 3.5 to 4 months. The numbers of viral genome copy in SVF patients' blood were approximately a hundredth of that in immunologically naive ones. Patients with SVF should be recognized as a low transmission risk due to shed the small amount of viral genome. Our epidemiological study proved that patients with SVF had transmitted measles only to immunologically naive individuals, which showed that the contact tracing of SVF measles cases could be performed effectively, focusing on susceptible naive individuals.

研究分野：公衆衛生

キーワード：麻疹 ワクチン ワクチン誘導免疫 修飾麻疹

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

麻疹は麻疹ウイルスによって引き起こされる発熱発疹性疾患である。空気感染で伝播する非常に感染性が強いウイルスで、過去には乳幼児で多く発生し、麻疹感染による死亡も報告されていた。しかし、非常に有効な生ワクチンの開発と普及により、患者数は世界的に大きく減少している。日本国内でも 2006 年以降実施されている乳幼児への 2 回定期接種に伴い、10 年間で患者は以前の 1/1000 以下に減少した。患者数の減少、サーベイランス体制の確立などの成果から、2015 年 3 月には WHO から日本国内からの麻疹排除が認定された。

しかし、麻疹排除達成以降も、海外からの輸入症例やそれに関連する麻疹アウトブレイクの発生は続いている。排除地域では麻疹の地域流行が減少し、ワクチン接種後のブースター効果が得られなくなったためにワクチン未接種世代(2016 年現在 40 歳代後半以上)、1 回接種世代(20 歳代後半から 40 歳代前半)の成人で麻疹に対する抗体が減弱していると考えられ、現在は成人の麻疹患者の割合が上昇している。

2016 年以降、成人でワクチン接種歴のある麻疹患者の集団発生が大阪や沖縄などで相次いで報告されており、これまで麻疹のワクチン接種で長期的に感染防御に足る抗体誘導ができるとされていたが、今回の集団発生では、ワクチンによって付与された免疫だけでは長期的に発症を確実に防ぐことはできない可能性があらためて示された。

2. 研究の目的

ワクチン接種歴がある麻疹患者は Primary vaccine failure (PVF) または Secondary vaccine failure (SVF) であると考えられているが、これらの患者について感染後のウイルス増殖動態と、それをコントロールする液性免疫と細胞性免疫の関与、サイトカインの動態は未だ明らかでない。ワクチン接種を規定通り行っても、現在のような麻疹流行が見られない環境下では、多量の麻疹ウイルスに曝露を受けた際には発症を完全に防ぐことは非常に困難である。したがって、今後発生すると考えられる散発的な麻疹のアウトブレイクをコントロールするには、ウイルスの伝播に着目し、症状があっても、伝播に足るウイルス量を咽頭から排泄させない免疫状態を理解する必要がある。本研究では、vaccine failure の患者における免疫学およびウイルス学的解析を行い、誘導免疫とウイルス排泄および感染伝播の関係を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では当該研究期間に、当所での検査で確定された麻疹患者の臨床検体(血液、咽頭拭い、尿)を用いて、1)血清中のウイルス抗体(麻疹特異的 IgM 抗体、IgG 抗体およびその avidity、plaque reduction neutralization による中和抗体)の測定、2)血清中のサイトカインおよび特徴的な血液生化学的マーカーの検索、3)麻疹陽性検体におけるウイルスゲノムコピー数の測定を行う。患者の症状と血液や尿中のウイルス量、患者の咽頭へのウイルス排泄量と比較し、免疫動態とウイルス伝播リスクとの相関を明らかにする。

4. 研究成果

1) Secondary vaccine failure の麻疹患者におけるウイルス学的・免疫学的特徴の検討

Secondary vaccine failure (SVF) の患者においては発症後早期に高い avidity の麻疹特異的 IgG が誘導されること[]を指標に、2016 年に発生した麻疹アウトブレイクの患者 25 名を SVF 群 (n=22, 年齢中央値 24 歳、検体採取: 発症後 2 日: 範囲 1-10 日) と IgG 陰性であった感受性群

(n=3、年齢中央値 23 歳、検体採取 : 3 日 : 範囲 2-4 日)に分けて IgG 抗体量、血液、咽頭ぬぐい、それぞれにおける麻疹ウイルスゲノムコピー数とウイルス分離の結果を解析した。SVF 群における麻疹特異的 IgG は中央値 2,933 mIU/mL : 範囲 329-46,885 であり、発症早期から高い IgG 抗体価がみられた一方で、IgM 抗体陽性であったのは 4/22 名 (18.1%) であった。感受性群では IgM、IgG とともに全ての患者で陰性であった。臨床検体からのウイルス検出については、感受性群においては血漿、末梢血単核球 (PBMC)、咽頭ぬぐいで全ての患者から検出されたが、SVF 群においては、それぞれの検体におけるウイルス検出率は血漿 0%、PBMC 95.2%、咽頭ぬぐい 81.8% であり、特に血漿でのウイルス検出率は SVF が感受性群より有意に低かった (Fisher's exact test $p < 0.001$)。PBMC におけるウイルスゲノムコピー数の中央値 (6.0×10^3 copies/ug RNA) は SVF 群において感受性群の 1/100 であり、有意に低かった (Mann-Whitney U-test $p < 0.006$)。一方、咽頭拭い中のウイルスゲノムコピー数は SVF 群 (中央値 8.0×10^3 copies/ mL) で感受性群 (中央値 1.5×10^5 copies/ mL) よりも低い傾向であったが有意な差はみられなかった。ウイルス分離は感受性群で血液の 66.7% と咽頭拭いの 33.3% で陽性であったが、SVF 群はいずれの検体からも分離されなかった。

これらの結果から、SVF 麻疹患者では発症早期から特異的抗体が効果的に誘導され、血中のウイルス量は抑制されるが、末梢組織においては液性免疫に依存しないウイルス増殖が生じる可能性が考えられた。SVF 患者で検出されるウイルスゲノム量に比して分離効率は悪いため、SVF 患者で産生されるウイルス粒子の感染性は低い可能性があるが、SVF 患者からの感染リスクは無視できない可能性が示唆された。

2) 血液生化学マーカーの検索

麻疹患者では乳酸脱水素酵素 (LDH) が有意に増加することが報告されているが、過去の報告は重篤な症状の典型麻疹患者を対象としており、SVF 患者での報告はほとんどない。そこで成人の SVF 患者における LDH の動態を中心に、AST (Alanine Aminotransferase)、ALT (Aspartate Aminotransferase)、CRP (C-reactive protein) の 4 項目について検討した。まず成人の SVF 患者を抽出するため、麻疹特異的抗体価と avidity を測定した。対象は成人麻疹患者 25 名で年齢中央値 24 歳 (範囲 20-39)、性別は男性 7 人 (28%) で発症後検体採取までの日数は中央値 2 日範囲 0-10 日であった。発症時の麻疹特異的抗体および avidity が高い (>60%) 患者 22 名 (88%) を SVF とした。SVF のうち発熱、発疹、カタル症状がそろわない修飾麻疹を呈した患者は、20 名 (90.9%) であった。それらの患者において血液生化学性状を検討した結果、それぞれの中央値は AST 20U/L、範囲 16-44 (基準値 10-40U/L)、ALT 4U/L、範囲 4-12 (基準値 5-45U/L)、CRP 1.32mg/dL、範囲 0.2-14.68 (基準値 0.3mg/dL 未満)、LDH 204U/L、範囲 148-360 (基準値 120-245U/L) であった。成人麻疹患者の AST、ALT、LDH の値は基準値の範囲内であったが、CRP は基準値よりも高かった。麻疹患者に典型的とされた LDH は SVF 患者では上昇しなかった。LDH の動態はウイルス増殖の効率を反映しており、麻疹患者においてワクチン未接種および未罹患の患者と SVF を区別する指標の一つになりうる可能性が考えられた。

3) Secondary vaccine failure の麻疹患者における麻疹伝播についての解析

2018 年末に大阪府内で発生した麻疹アウトブレイクについて、ウイルスが検出された患者の検体 (n=10) について、麻疹特異的 IgM および IgG 抗体とその avidity、Plaque Reduction

Neutralization Test (PRNT)による中和抗体価を指標に解析を行った。本アウトブレイクの index case は記録で確認された 2 回のワクチン接種歴を有し、発症後 12 日後の IgG 抗体 $\geq 5,000$ IU/mL、avidity 96.3%、PRNT: 425,590 mIU/mL と強い抗体誘導がみられた SVF であったが、感受性者であった同居家族 3 名 (ワクチン接種歴なし、発症後 0-2 日時点の麻疹特異的 IgG: 陰性~判定保留) に感染伝播し、それらの患者から医療機関での 3 次感染 (6 名) が生じたことがあきらかになった。3 次感染者には 1 または 2 回のワクチン接種歴があり罹患前の検査では麻疹特異的抗体は有していたが、6 名中 5 名が 16EIA 未満と環境感染症学会が提唱する指標よりも低かった。3 次感染者 6 人中 3 人の発症後 0-1 日の麻疹特異的 IgG は中央値 2,078 mIU/mL (1,066-3,081), avidity 中央値 85.8% (72.1-91.1), PRNT 中央値 2,546 (1,021-4,048) であり、SVF である可能性が示唆された。本解析によりワクチン接種歴がある SVF の患者で、感染早期に特異抗体が強く誘導される事例でも、感受性者には麻疹を感染伝播しうることが明らかになった。(Kurata et al. 2019. Vaccine)

本研究では、ワクチン接種歴のある麻疹患者が感染伝播する可能性についてウイルス学的に検討し、実際のアウトブレイク症例で検証することができた。今後は SVF 患者における感染伝播の有無に影響する因子について、検討が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kurata T, Uchino K, Hotta C, Ogura A, Miyoshi T, Ogawa T, Kanbayashi D, Tanaka T, Yumisashi T, Komano J.	4. 巻 63
2. 論文標題 Clinical value of enzyme immunoassay that detects rubella-specific immunoglobulin M immediately after disease onset	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microbiol Immunol.	6. 最初と最後の頁 32-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1348-0421.12664.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kanbayashi D, Kurata T, Nishino Y, Orii F, Takii Y, Kinoshita M, Ohara T, Motomura K, Yumisashi T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Rubella Virus Genotype 1E in Travelers Returning to Japan from Indonesia, 2017	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Emerg Infect Dis.	6. 最初と最後の頁 1763-1765
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3201/eid2409.180621.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 倉田貴子 上林大起 弓指孝博 内野清子 三好龍也 田中智之 小川知子 堀田千恵美 小倉 惇 駒野 淳	4. 巻 39
2. 論文標題 成人における風疹IgM抗体価の診断的価値について	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病原微生物検出情報	6. 最初と最後の頁 37-38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kanbayashi D, Kurata T, Takahashi K, Kase T, Komano J	4. 巻 252
2. 論文標題 A novel cell-based high throughput assay to determine neutralizing antibody titers against circulating strains of rubella virus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol Methods.	6. 最初と最後の頁 86-93
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jviromet.2017.11.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kurata, T., Kanbayashi, D., Egawa, K., Kinoshita, M., Yoshida, H., Miyazono, M., & Motomura, K.	4. 巻 38
2. 論文標題 A measles outbreak from an index case with immunologically confirmed secondary vaccine failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 1467-1475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 0.1016/j.vaccine.2019.11.075.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanbayashi, D., Kurata, T., Kubo, H., Kaida, A., Yamamoto, S. P. Egawa, K., Hirai, Y., Okada, K., Ikemori, R., Yumisashi, T., Yamamoto, A., Yoshida, H., Hirayama, T., Ikuta, K. & Motomura, K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Ongoing rubella epidemic in Osaka, Japan, in 2018-2019.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Western Pacific Surveillance and Response Journal	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.5365/wpsar.2019.10.3.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Laboratory findings from the measles outbreak at Kansai International Airport, 2016.
2. 発表標題 Takako KURATA, Kazushi MOTOMURA
3. 学会等名 12th China-Japan International Conference of Virology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉田貴子、山元誠司、西村公志、弓指孝博、本村和嗣
2. 発表標題 関西国際空港内事業所における麻疹集団発生事例のウイルス学的解析
3. 学会等名 第22回日本ワクチン学会学術集会、2018/12/8、国内
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 倉田貴子 本村和嗣
2. 発表標題 関西国際空港の麻疹事例の検査結果から得られた知見
3. 学会等名 第58回日本臨床ウイルス学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉田貴子 内野清子 堀田千恵美 小倉惇 上林大起 三好龍也 小川知子 弓指孝博 田中智之 駒野淳
2. 発表標題 特異的IgM検査を用いた成人の風疹診断に影響する因子の検討
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 倉田貴子 上林大起 駒野淳 本村和嗣
2. 発表標題 成人麻疹患者における補助的診断マーカーの探索
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	上林 大起 (Kanbayashi Daiki) (50622560)	地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所・微生物部・研究員 (84407)	