

平成22年3月31日現在

研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2006～2009
課題番号：18406016
研究課題名 (和文) ブラジルでのワクチン導入前後のロタウイルス流行株の動態調査
研究課題名 (英文) Dynamics of circulating rotavirus strains after vaccine introduction in Brazil.

研究代表者
中込 とよ子 (Nakagomi Toyoko)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：40155693

研究成果の概要 (和文)：われわれは、ブラジルで G1P[8]単価ロタウイルスワクチンが定期接種に導入されて以来、ロタウイルス下痢症が減少する一方、ワクチン株とは遺伝子型が異なる G2P[4]株の相対頻度が高くなったことを見出した。しかし、単価ワクチンの臨床試験が行われていたときに流行の主体を占めていたロタウイルス株は G1P[8]株であり、単価ワクチンの G2P[4]株に対する有効性は十分に検証されていなかった。本研究では、G1P[8]単価ワクチンの G2P[4]株に対する有効性を症例対照研究により検証した。本研究の結果、G2P[4]株による重症下痢症に対して、単価ワクチンの予防効果は 77%であり、入院例に対する予防効果は 83-85%であった。単価のロタウイルスワクチンであっても血清型の壁を超えて発症予防に有効に働く免疫を賦与するものと思われた。

研究成果の概要 (英文)：We observed an abrupt increase of G2P[4] strains in Brazil after the introduction of the monovalent G1P[8] rotavirus vaccine. In clinical trials, the effectiveness of the monovalent vaccine against fully-heterotypic G2P[4] strains was not well established because the circulating strains at the time of clinical trials were mainly G1P[8] strains. Thus, this study was undertaken to assess the vaccine effectiveness against G2P[4] strains using the case-control design. Among children aged 6-11 months, the effectiveness of the monovalent vaccine was 77% against severe G2P[4] diarrhoea, and 83-85% against hospitalization. The G1P[8] monovalent vaccine was shown to be effective against severe diarrhoea due to G2P[4] rotavirus strains in an impoverished setting in Latin America.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	3,600,000	0	3,600,000
2007年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
総計	12,100,000	2,550,000	14,650,000

研究分野：医歯薬学A

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：ロタウイルス、ワクチン、血清型、有効性、異型免疫

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の2006年は、重症下痢症を予防するための第2世代のロタウイルスワクチンの安全性と有効性が確立し、世界各国で使用の承認が進み、その後11カ国で乳幼児の定期接種に導入された。ブラジルは2006年3月に、同国の出生コホート350万人全員をターゲットに、世界で初めてロタウイルスワクチンの定期接種に踏み切った国であった。ブラジルが導入したワクチンは、血清型G1P[8]のヒトロタウイルスを弱毒化した単価のロタウイルスワクチンであった(商品名Rotarix)。

ロタウイルスの防御免疫のメカニズムは完全に解明されていないが、①中和抗体が媒介する血清型特異的免疫が重要であるという考え方と②中和抗体が唯一の防御免疫のメカニズムではなく、血清型を超えた異型免疫がある、という2つの学説がある。血清型特異的免疫が重要であるという考え方からすると、G1P[8]株をワクチン株とする単価ロタウイルスワクチンのG2P[4]株による下痢症に対する有効性には大きな疑問が残る。単価ロタウイルスワクチンの臨床試験ではG1P[8]株が流行株の主体を占めていたので、単価ロタウイルスワクチンのG2P[4]株による下痢症に対する有効性が十分に検証されている状態ではなかった。

ブラジルでは、2006年3月にG1P[8]単価ロタウイルスワクチンが定期接種に導入されて以来、ロタウイルス下痢症が減少する一方、ワクチン株とは遺伝子型が異なるG2P[4]株の相対頻度が高くなったことを本研究の当初に気付き、報告した。しかし、このワクチン導入後の変化をめぐってこの変化がロタウイルスワクチンを定期接種に導入したことによる直接の影響であるのか、血清型の自然変動の範囲内であるのかという点で白熱した議論が起こった。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、ブラジルにおいてG2P[4]株が急激に増加し、流行株がほとんどこのG2P[4]株に置換してしまった疫学的変化の原因が、単価ロタウイルスワクチンがワクチン株とは完全に異型であるG2P[4]株に対して有効性が低いことによるものであるかどうかを検証することを主たる目的とした。

3. 研究の方法

ブラジル東北部レシフェにある中核的小児病院において、2006年3月から2年半にわたり、救急外来および病棟で下痢症患者から便検体を収集するとともに、ロタウイルスワクチン接種歴をワクチンカードにより確認した。ロタウイルスの検出は Rotaclone

ELISA によった。検出株の遺伝子型別は逆転写-PCR 法により行った。すなわち、G 遺伝子型別は Gouvea et al の方法、P 遺伝子型別は Gunasena et al の方法により行った。単価ロタウイルスワクチンの G2P[4]株によるロタウイルス下痢症に対する発症予防効果は、ロタウイルス陰性下痢症患者および急性呼吸器疾患患者を対照として、 $(1 - \text{オッズ比}) \times 100 (\%)$ により算出した。

4. 研究成果

調査期間におけるロタウイルス下痢症患者の88%に相当する70例がG2P[4]株による下痢症であり、39例(49%)が入院治療を受けていた。ワクチン接種者の割合はG2P[4]株による下痢症患者では70%、ロタウイルス陰性対照群では75%、急性呼吸器疾患対照群では77%であった。

症例群と対照群における1回目および2回目のロタウイルスワクチン接種状況は図1に示すとおりであり、その98%が生後6ヶ月までに接種を完了していた。すなわち生後6ヶ月以降であれば、ワクチン接種状況が事実上変化しないことがわかった。

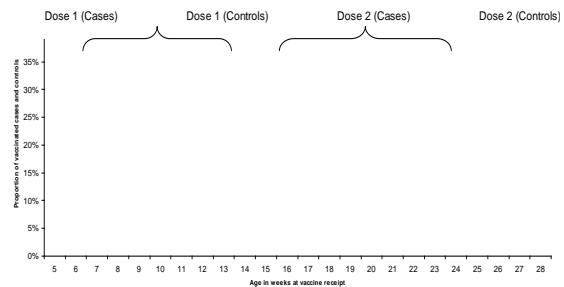


図1：症例群と対照群における1回目および2回目のロタウイルスワクチン接種状況。横軸はロタウイルスを接種されたときの週齢で、縦軸はワクチンを接種されたものの割合を示す。

そこで、症例および対照群に含める小児を①ワクチン接種対象年齢であったこと、②ワクチンカードによって接種状況を確認できたもの、および③この小児病院を受診した時の月齢が6ヶ月以上のものに限った。この結果、G2P[4]株による重症下痢症患者は70名、ロタウイルス以外の下痢症患者からなる対照群は484名、急性呼吸器疾患患者からなる対照群は416名となった。

さらにワクチンの有効性を計算するにあたり、この単価ワクチンのフルドースである2回の接種を受けた小児とワクチン接種を全く受けなかった小児を対象とし、1回のみ接種を受けた小児を計算から除外した。その結果、最終的にG2P[4]株による重症下痢症患者は61名、ロタウイルス以外の下痢症患者

からなる対照群は 424 名、急性呼吸器疾患患者からなる対照群は 371 名となった。

救急外来で点滴を必要とする脱水がある G2P[4]株による重症下痢症に対する単価ロタウイルスワクチンの予防効果は、いずれの対照群に対しても生後 1 年未満で 77%であり、入院例に対する予防効果はロタウイルス陰性者を対照としたとき 85%、急性呼吸器疾患患者を対照としたとき 83%であった(表 1)。生後 1 年以上の症例に関しては症例数が少なく統計学的に有意な値が得られなかった。

表 1. 単価ロタウイルスワクチンの G2P[4]株による重症下痢症に対する予防効果

救急外来で点滴を必要とする脱水がある重症下痢症	
ロタウイルス陰性下痢症患者を対照として	77% (42 to 91)
急性呼吸器疾患患者を対照として	77% (43 to 90)
入院を必要とする重症下痢症に対する予防効果	
ロタウイルス陰性下痢症患者を対照として	85% (54 to 95)
急性呼吸器疾患患者を対照として	83% (51 to 94)

註：カッコ内は 95%信頼区間,

本研究により、ワクチン承認前の臨床試験では十分明らかにされていなかった、この単価ロタウイルスワクチンの血清学的に交差しない G2P[4]株により起こされた重症下痢症に対する有効性が明らかになった。

結論として、本研究は、単価ロタウイルスワクチンにより賦与される免疫が血清型の壁を超えて発症予防に有効に働くというロタウイルスの防御免疫に関する仮説を強く支持するものである。途上国におけるロタウイルスの血清型(遺伝子型)分布は、先進工業国とは異なることがある。たとえば、ネパールでは、過去 4 年にわたり、G12P[6]株が高頻度に検出されている。G12P[6]株も G1P[8]株をワクチン株とする単価ロタウイルスワクチンにとって、血清学的に完全に異型である。このような異型のウイルス株に対しても、この単価ロタウイルスワクチンが防御免疫を賦与することが期待される。

一方、ブラジルではワクチンを定期接種に導入して以来 2 年半にわたり G2P[4]株の優位が続いており、本研究期間の平均でも 88%であった。本研究では G2P[4]以外の株、とくに臨床試験でもっとも高頻度であった G1P[8]株が少なく、この遺伝子型の株による

重症下痢症に対する有効性を算出することができなかった。したがって、G1P[8]単価ロタウイルスワクチンの G2P[4]株と G1P[8]株に起因する重症下痢症に対する有効性の間にわずかではあるが、有意の差がある可能性は残されている。このわずかな差に起因する G2P[4]株の選択的優位性がこの高度免疫集団の中で G2P[4]株が減少しながらも生き続けている原因である可能性は残されている。また、生き続けている G2P[4]株にどのような変異が分子レベルで起こっているか追跡することも今後必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Correia JB, Patel MM, Nakagomi O, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB, Cuevas LE, Parashar UD, Cunliffe NA, Nakagomi T. Effectiveness of monovalent rotavirus vaccine (Rotarix) against severe diarrhea caused by serotypically unrelated G2P[4] strains in Brazil. 査読有 J Infect Dis 201: 363-369, 2010
- ② Nakagomi T, Nakagomi O. A critical review on a globally-licensed, live, orally-administrable, monovalent human rotavirus vaccine: Rotarix. 査読有 Expert Opin Biol Ther. 9 (8):1073-86, 2009
- ③ 中込とよ子, 中込 治: 世界的に使用されているロタウイルスワクチンのわが国における必要性 査読無 臨床とウイルス 37(3): 167-177, 2009
- ④ Naghipour M, Nakagomi T, Nakagomi O: Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries. 査読有 Vaccine 26:3236-3241, 2008
- ⑤ 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. 査読有 Arch Virol 153: 591-593, 2008
- ⑥ Nakagomi T, Correia JB, Nakagomi O, Montenegro FM, Cuevas LE, Cunliffe

NA, Hart CA. Norovirus infection among children with acute gastroenteritis in Recife, Brazil: disease severity is comparable to rotavirus gastroenteritis. 査読有 Arch Virol 153:957-960, 2008

- ⑦ 中込とよ子, 葛谷光隆, 中込 治: ロタウイルス胃腸炎の現状. 査読無 化学療法の領域 24: 1488-1497, 2008
- ⑧ 中込とよ子, 中込 治: ロタウイルス感染症. 査読無 最新医学 63: 112-128, 2008
- ⑨ 中込 治, 中込とよ子: ロタウイルスワクチンの現状と課題. 査読無 臨床とウイルス 36: 159-169, 2008
- ⑩ Gurgel RQ, Cuevas LE, Viera SCF, Barros VCF, Fontes PB, Salustino EF, Nakagomi O, Nakagomi T, Dove W, Cunliffe NA, Hart CA: Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. 査読有 Emerg Infect Dis 13: 1571-1573, 2007
- ⑪ Montenegro FM, Correia JB, Rodrigues Falbo A, Dove W, Nakagomi T, Nakagomi O, Cuevas LE, Cunliffe NA, Hart CA: Anticipating rotavirus vaccines in Brazil: detection and molecular characterization of emerging rotavirus serotypes G8 and G9 among children with diarrhoea in Recife, Brazil. 査読有 J Med Virol 79: 335-340, 2007

[学会発表] (計 7 件)

- ① Nakagomi T. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine (Rotarix) in Recife, Brazil, against severe diarrhoea caused by G2P[4] rotaviruses. Vaccine for Enteric Diseases 2009, September 9-11, 2009, Malaga, Spain
- ② Nakagomi T. Effectiveness of the monovalent G1P[8] human rotavirus vaccine (Rotarix) in Recife, Brazil, against severe diarrhoea caused by G2P[4] rotaviruses. 27th Annual meeting of European Society of Infectious Diseases, June 9-13, 2009, Brussels, Belgium
- ③ Nakagomi T. Further observation of the impact of the monovalent G1P[8] rotavirus vaccine on severe rotavirus

gastroenteritis in Brazil. 43rd Joint Working Conference on Viral Diseases, US-Japan Cooperative Medical Science Program, July 20-22, 2009, Philadelphia, Pennsylvania, USA

- ④ 中込とよ子. G1P[8]単価ロタウイルスワクチン(Rotarix)はワクチン株と異型である G2P[4] 株による下痢症にも有効か 第 57 回日本ウイルス学会学術集会. 2009 年 10 月 25 日~27 日、東京
- ⑤ 中込とよ子. 定期接種に導入したロタウイルスワクチンの有効性の検証: ブラジルでの継続調査 第 13 回日本ワクチン学会学術集会 2009 年 9 月 26 日~27 日、札幌
- ⑥ 中込とよ子. 定期接種に導入したロタウイルスワクチンの有効性の検証: ブラジルでの調査. 第 12 回日本ワクチン学会学術集会 2008 年 11 月 8 日~9 日、熊本
- ⑦ 中込とよ子. 定期接種導入後のブラジルにおけるロタウイルスワクチンのインパクト. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会. 2007 年 10 月 21 日~23 日、札幌

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中込とよ子 (Nakagomi Toyoko)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号: 4015569

(2) 研究分担者 (H18 のみ)

山口 尚子 (Yamaguchi Shyoko)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教務職員
研究者番号: 80380917

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

本研究は、海外研究協力者として以下の研究者が参加した共同研究である。

① ブラジル・フィゲイラ教授記念総合医学研究所

Correia JB, Montenegro FM, Germano EM, Correia NB

② アメリカ合衆国疾病管理センター

Patel MM, Parashar UD

③ 英国・リバプール大学

Cunliffe NA, Cuevas LE