

1. 木所 稔、齋加志津子、加藤 篤、リバースジェネティクスによって作製したムンプスウイルスの病原性復帰と遺伝的多様性との関連性に関する研究、第 15 回日本ワクチン学会、東京、2011 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

NVT in Suckling Rat

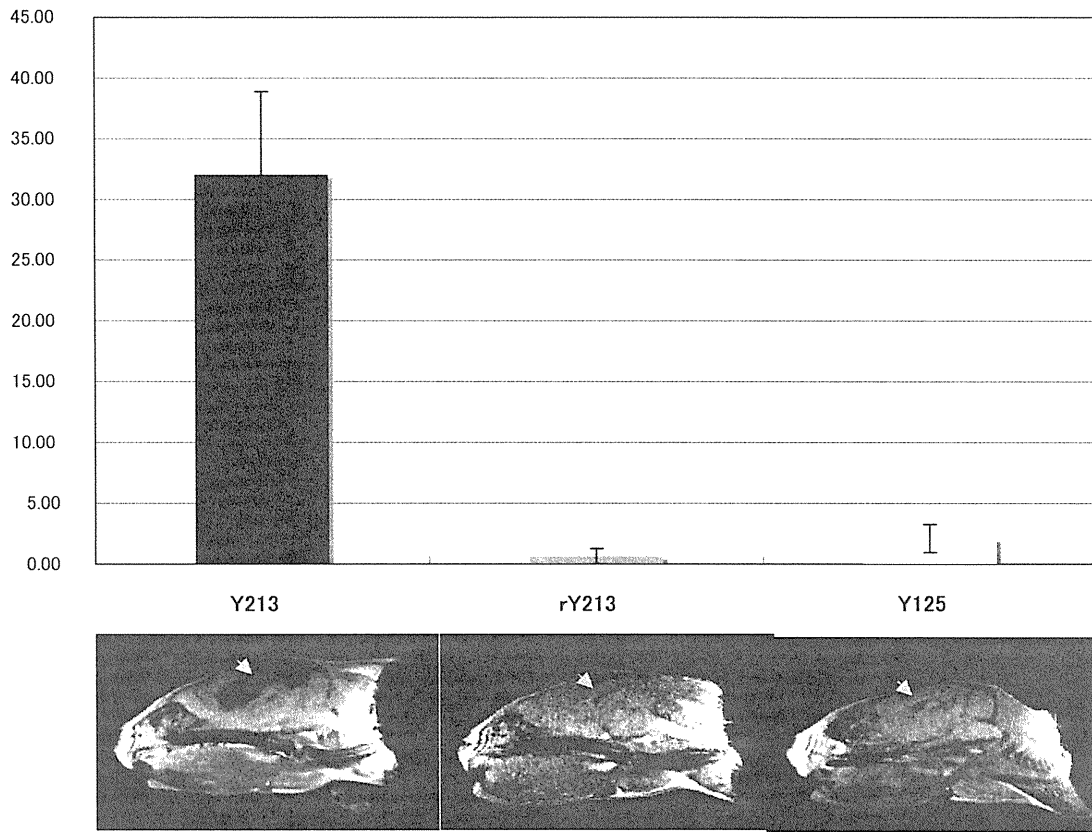


図1 強毒株由来組換えウイルス rY213 の新生ラットにおける中枢神経病原性

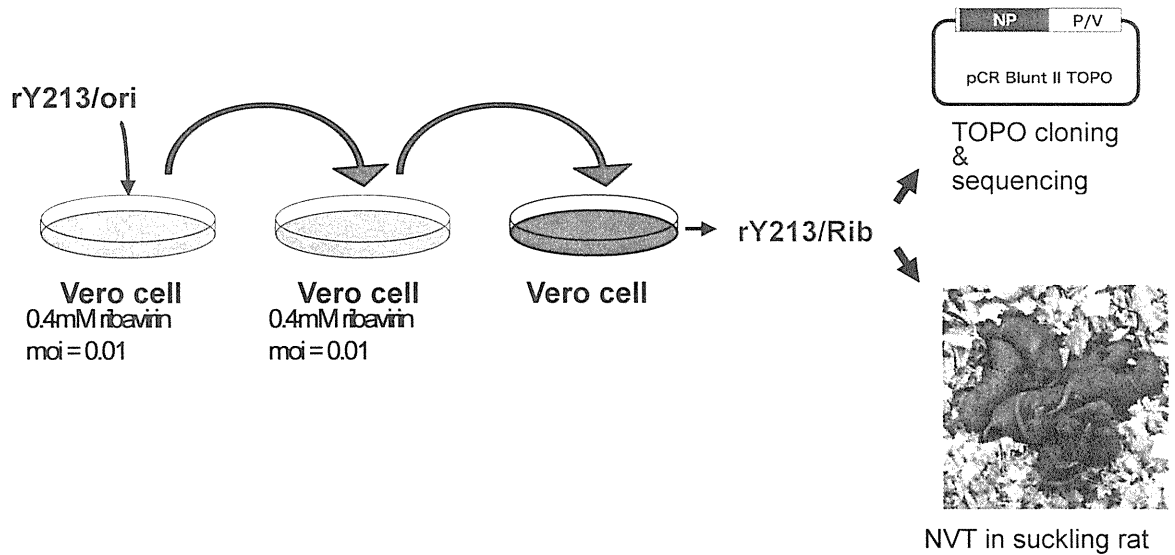


図2 リバビリンによる rY213 株への突然変異誘導

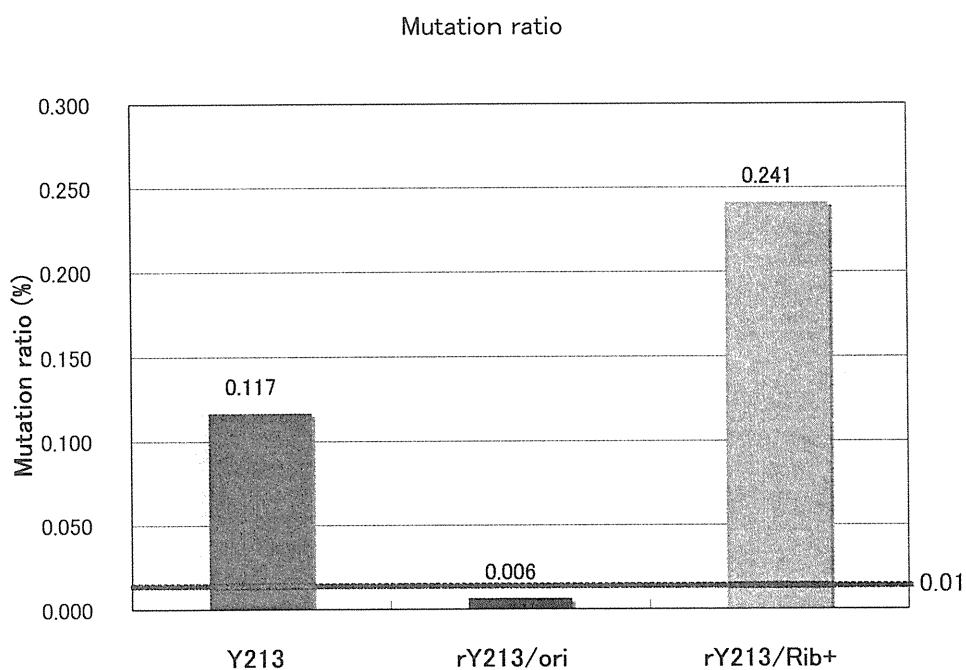


図3 リバビリン処理による遺伝的多様性の変化

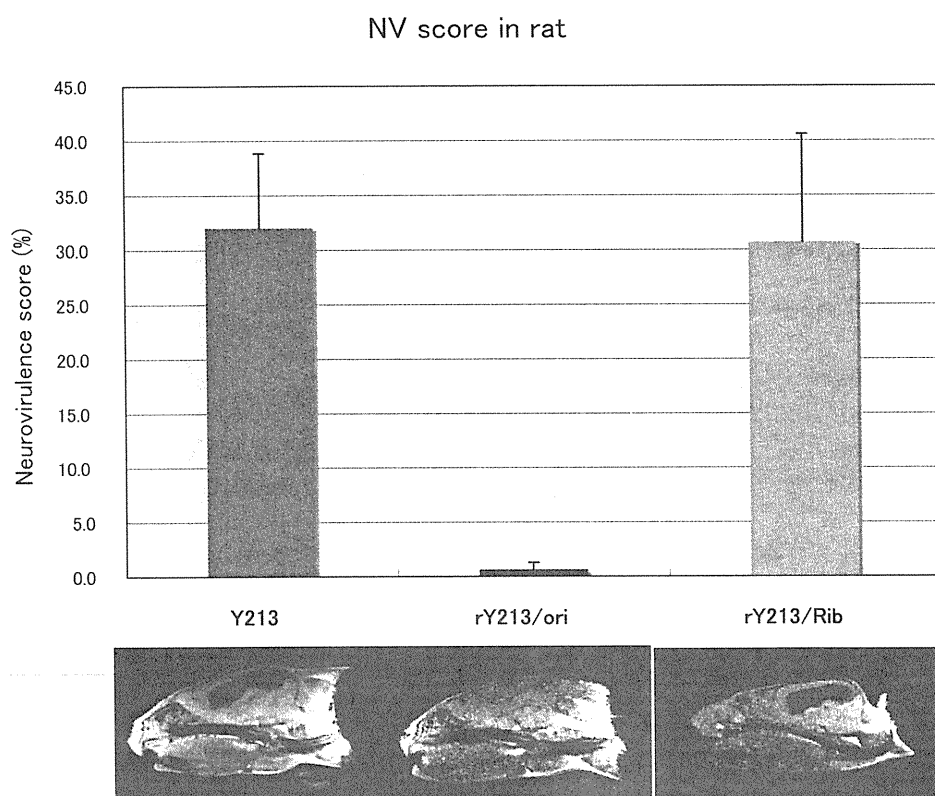


図4 リバビリン処理による中枢神経病原性の変化

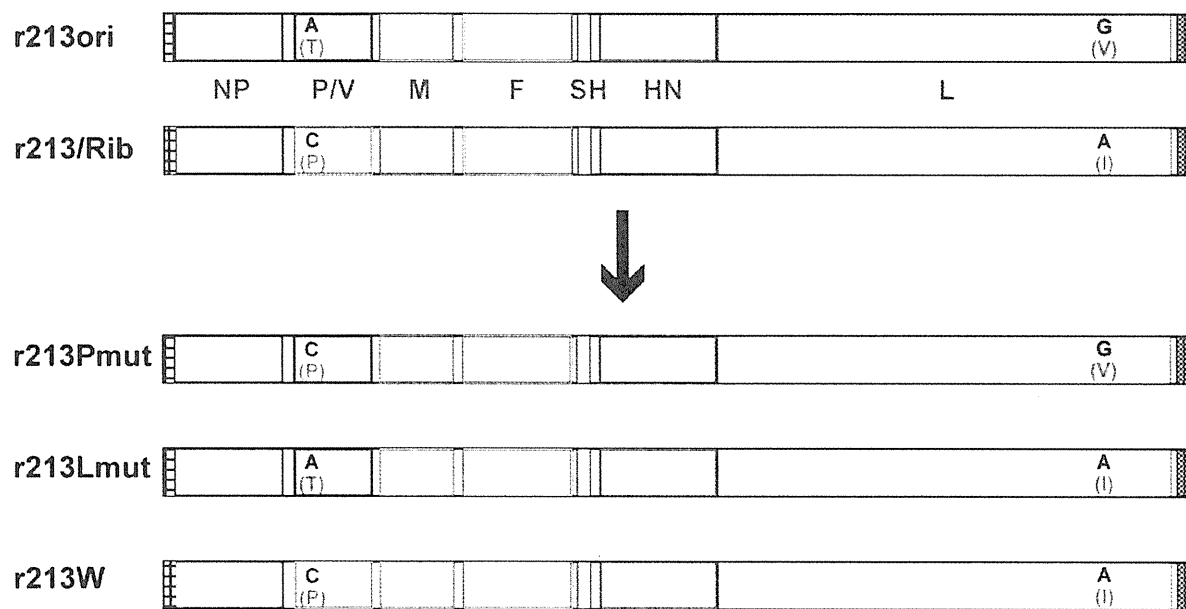


図5 リバビリン処理 rY213 における変異部位を導入したキメラウイルスの作製

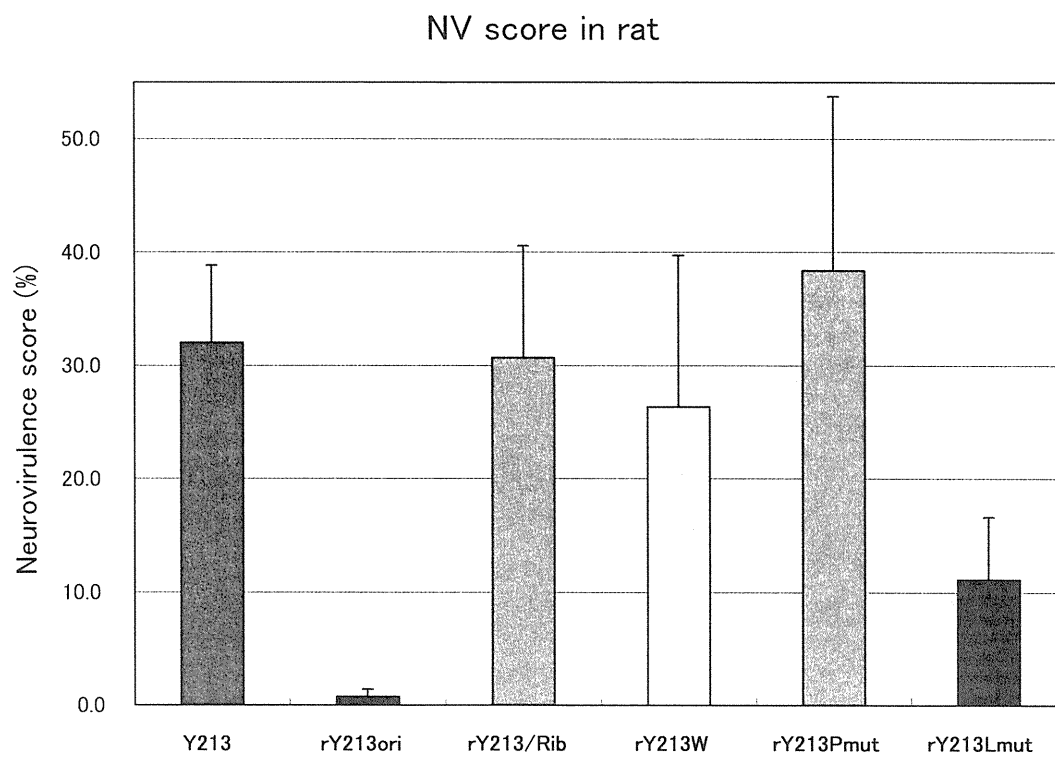


図6 変異導入キメラウイルスのラットにおける中枢神経病原性

三重県で流行した遺伝子型の推移

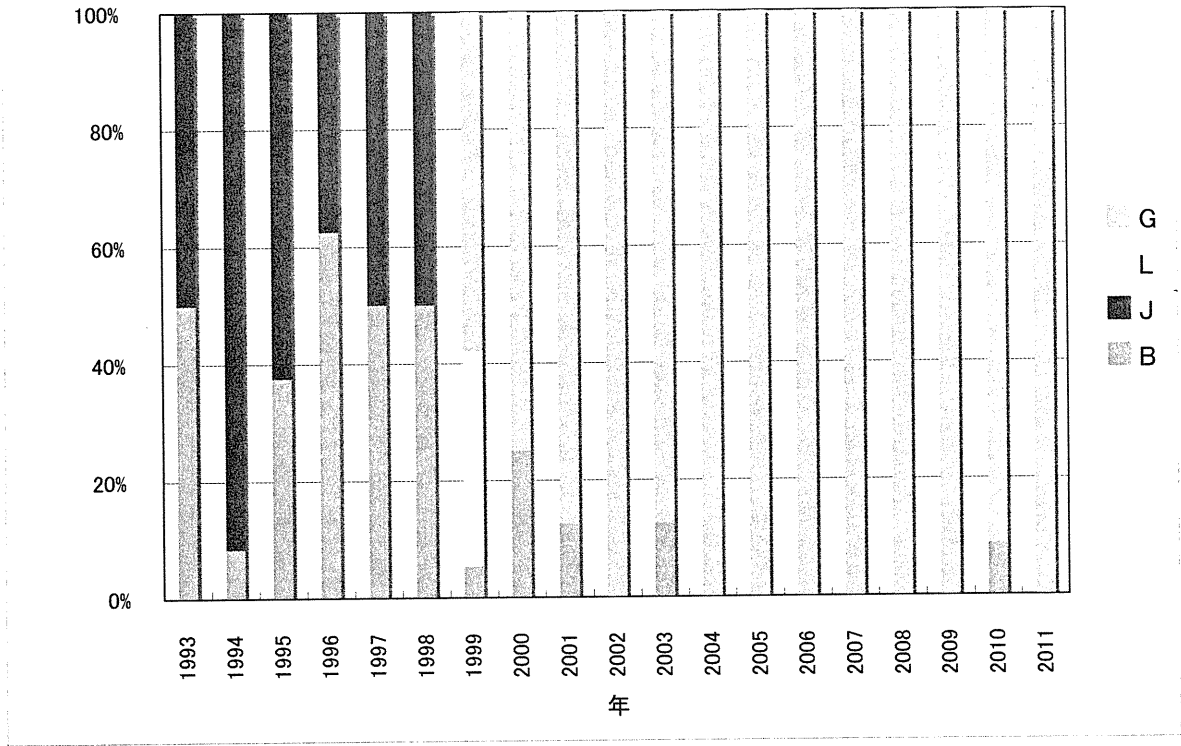


図7 三重県における遺伝子型の経年変化

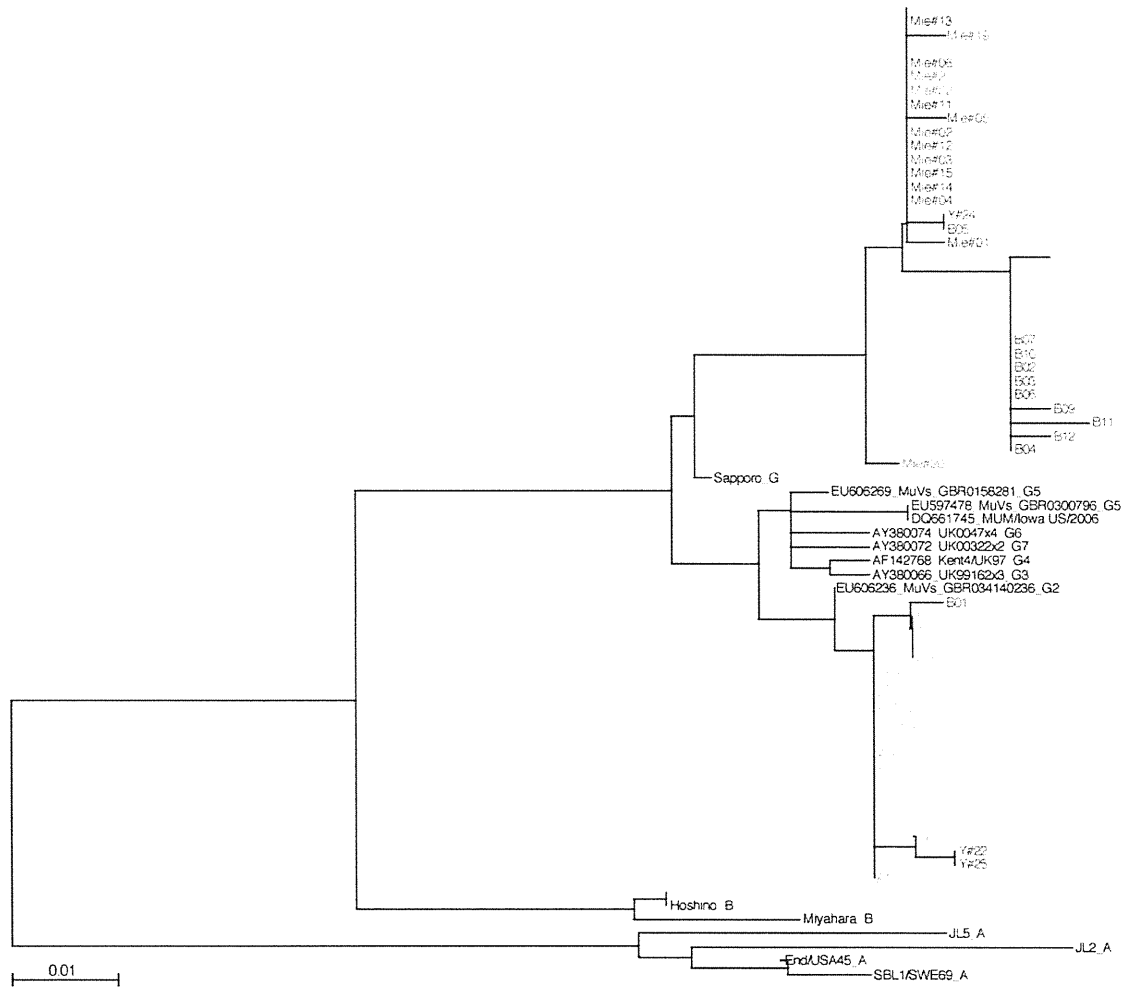


図8 国内で流行する遺伝子型Gの系統

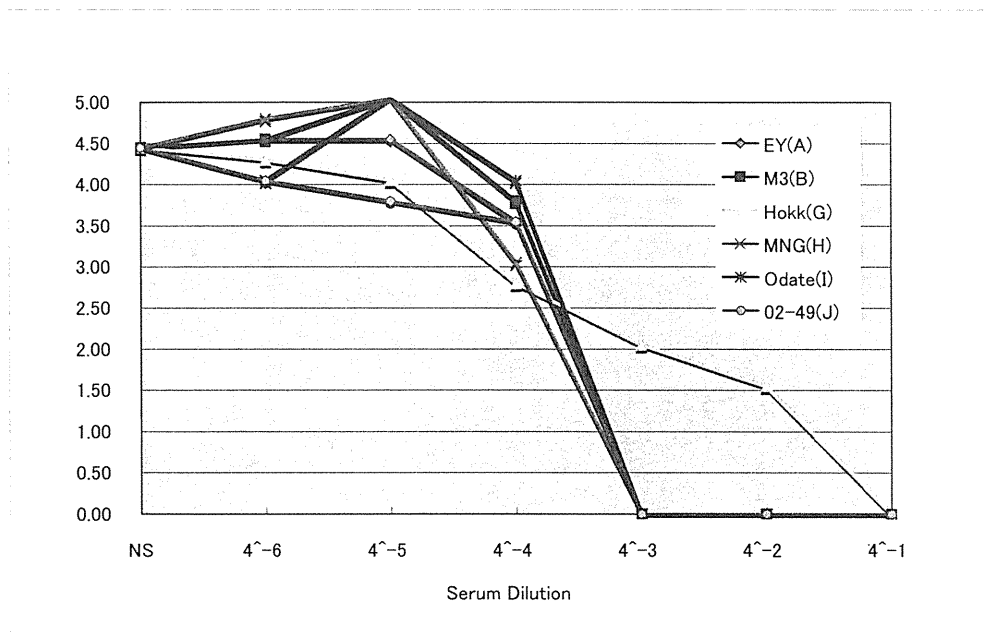


図9 抗ムンプス中和曲線 (Anti-B 血清)

別紙5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の 編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-------|------|-----|-----|-----|
| | | | | | | | |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--|----|-----------|------|
| Kidokoro M., R. Tuul, K. Komase, P. Nymadawa | Characterization of mumps viruses circulating in Mongolia: identification of a novel cluster of genotype H. | Journal of Clinical Microbiology | 49 | 1917-1925 | 2011 |
| Hikichi M., M. Kidokoro, T. Haraguchi, H. Iba, H. Shida, H. Tahara, T. Nakamura | MicroRNA Regulation of Glycoprotein B5R in Oncolytic Vaccinia Virus Reduces Viral Pathogenicity Without Impairing Its Antitumor Efficacy. | Molecular Therapy | 19 | 917-1925 | 2011 |

水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫応答の測定

（分担）研究者 森 康子 神戸大学大学院医学研究科教授

研究要旨

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）の初感染によって発症し、そのウイルスは初感染後宿主の知覚神経節に潜伏感染する。免疫抑制状態でウイルスが再活性化すると帯状疱疹を発症させる。帯状疱疹の発症予防には液性免疫に加え、細胞性免疫応答が関与していることが示唆されている。我々は、VZV 特異的な細胞性免疫応答を IFN γ -ELISPOT 法をもちいて測定し、水痘ワクチン接種後の細胞性免疫能応答に関して解析する。

A. 研究目的

水痘は水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）の初感染によって発症し、そのウイルスは宿主の知覚神経節に潜伏感染する。そして免疫抑制状態でウイルスが再活性化すると帯状疱疹を発症させる。水痘発症予防法として現在、水痘生ワクチンが存在する。水痘生ワクチンは現在任意接種であるが将来は定期接種になることが強く望まれる。

帯状疱疹の発症予防には液性免疫に加え、細胞性免疫応答が関与していることが示唆されている。

本研究では、水痘ワクチン接種者においてウイルス特異的な細胞性免疫応答を測定し、ワクチン効果と細胞性免疫応答の相関性を解析したい。また、免疫抑制者においてウイルス特異的な細胞性免疫能を測定し、帯状疱疹発症の相関性を解析したいと考える。細胞性免疫応答は、IFN γ -ELISPOT 法を用いて行う。

今回は、MR ワクチン水痘ワクチン同時接種群と水痘ワクチンまたは MR ワクチン単独接種群間で、VZV 特異的な能を評価した。免疫反応を評価するため、被検児の末梢血単核球（PBMCs）を用いて ELISPOT アッセイを実施した（分担研究）。

B. 研究方法

本研究は、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、関連する機関の倫理委員会において承認を得た上で研究を行った。

1. 対象

藤田保健衛生大学病院、豊川市民病院小児科へ MR ワクチン接種（第 1 期）を希望して来院した児

で、水痘ワクチン同時接種に同意した 50 名と、年齢、性別をマッチさせた水痘ワクチン単独接種群 43 名および MR ワクチン単独接種群 51 名（江南厚生病院こども医療センター）。接種前、接種後（1 か月後）に採血を行った。

分担研究として当研究室では、輸送されてきた検体（分離された単核球）を用いて細胞性免疫能の測定を行う。測定は、ELISPOT アッセイにより行った。

2. 方法

IFN γ -ELISPOT 法

採血した血液を Ficoll により末梢血単核球（PBMC）を分離、採取する。

IFN- γ 抗体をコートした 96 穴メンブレンプレートに PBMC を 2×10^5 個あるいは 4×10^5 個加え、その上に不活化した水痘ワクチン原液（阪大微研、 9×10^5 pfu/ml）を最終濃度 3×10^4 pfu/ml になるように希釈し、加える。一方、T 細胞の応答を見るため、PHA による刺激も同時に行う。37°C、5% CO₂ 条件下で 32-36 時間培養した後、プレートを洗浄し、ビオチン標識抗 IFN- γ 抗体(clone B133.5, Endogen)、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン(1:1000, BD)、TMB-H 発色液(Moss)を反応させることによりスポットを得る。スポット数の測定は KS-ELISPOT 測定装置(Karl Zeiss)により行う。

C. 研究結果

図 1

D. E. 考察・結論

1. 輸送されてきた細胞状態が、良好ではない検

体が多かった。そのため、検出不可能な検体もあった。

2. 今後は、単核球の分離や輸送条件の検討も必要であると考えられる。

3. 今回、接種4週後の検体で細胞性免疫能を測定しているが、細胞性免疫獲得の時期の検討も必要であるかもしれない。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究協力者

藤田保健衛生大学医学部教授

吉川哲史

医薬基盤研究所

森石永子、岡本成史

図 1

ELISPOT

| Pt No. | 接種前 | | | | | | | | | 接種4週間後 | | | | | | | | |
|--------|------|----------|---------|-------|---------|------|----------|---------|-------|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | IAHA | gp-ELISA | ELISPOT | | | IAHA | gp-ELISA | ELISPOT | | | | | | | | | | |
| | | | VZV Ag | PHA | Control | | | VZV Ag | PHA | Control | | | | | | | | |
| 1 | 2 | 50 | 5.0 | 168.0 | 2.5 | 32 | 466 | 42.0 | 200.0 | 4 | | | | | | | | |
| 2 | 2 | 50 | 1.0 | 103.0 | 0.5 | 16 | 317 | n.d. | n.d. | n.d. | | | | | | | | |
| 3 | 2 | 50 | 18.0 | 200.0 | 20 | 16 | 310 | 0.0 | 124.0 | 1 | | | | | | | | |
| 4 | 2 | 50 | 3.5 | 107.0 | 1 | 16 | 147 | 13.0 | 200.0 | 2 | | | | | | | | |
| 5 | 2 | 50 | 0.0 | 170.0 | 2 | 8 | 114 | n.d. | n.d. | n.d. | | | | | | | | |
| 6 | 2 | 50 | 0.7 | 200.0 | 0.5 | 9 | 93 | n.d. | n.d. | n.d. | | | | | | | | |
| 7 | 2 | 50 | 1.0 | 92.0 | 3 | 2 | 50 | 2.5 | 72.0 | 0.5 | | | | | | | | |
| 8 | 2 | 50 | n.d. | n.d. | n.d. | 2 | 50 | 9.7 | 200.0 | 3 | | | | | | | | |
| 9 | 2 | 50 | 3.0 | 194.0 | 4 | 2 | 50 | 0.5 | 200.0 | 1 | | | | | | | | |
| 10 | 2 | 56 | 3.0 | 200.0 | 1.5 | 16 | 355 | 10.0 | 200.0 | 2 | | | | | | | | |

陽性率 0% 0% 1.4%
(10) (10) (5)

n.d.:未実施

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業）
分担研究報告書

サイクリングプローブ法による VZV 野生株、ワクチン株の迅速判別法の確立ならびにロタウイルスによる脳炎例・死亡例の全国調査

研究分担者 吉川哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科 教授

研究協力者 大橋正博 藤田保健衛生大学医学部小児科 講師

研究協力者 河村吉紀 藤田保健衛生大学医学部小児科 助教

研究協力者 井平 勝 藤田保健衛生大学医療科学部、臨床工学科 准教授

研究要旨

サイクリングプローブ法を用いたリアルタイム PCR 法による VZV 野生株・ワクチン株の迅速な鑑別法を開発した。ワクチン株、野生株共に特異的にかつ効率良くウイルス遺伝子を増幅することが確認できた。ロタウイルス重症例の全国調査を実施した。約 70%の回収率で、平成 21-22 年、22-23 年シーズンで脳炎/脳症が 19 例、32 例発生、心肺停止症例が 3 例、4 例ずつ発生していた。その結果、わが国でも年間 30~40 例のロタウイルス関連脳炎/脳症が発生し、4~5 例の心肺停止例が発生していると予測された。

A. 研究目的

今後わが国でも、米国同様水痘ワクチン定期接種化が進むにつれ、ワクチン接種後患者における水疱性皮膚疾患の診療時に、varicella-zoster virus (VZV)-野生株とワクチン株との型判別が重要となる。サイクリングプローブ法は、DNA-RNA からなるキメラプローブと RNase の組み合わせにより SNP を含む特定塩基配列を効率よく検出できる新たな方法である。そこで今年度の研究では、このシステムを用いて VZV ワクチン株、野生株の鑑別方法開発を試みた。

次に、我々の施設ならびに関連施設において、平成 22-23 年シーズンに、4 例のロタウイルス胃腸炎に関連した死亡例と重度の後遺症を残した脳炎例を経験した。そこで、本邦でも新たにワクチンが導入されたロタウイルス関連の死亡例、脳炎例がどれくらい発生しているか明らかにすることを目的として全国調査を行った。

B. 研究方法

1. サイクリングプローブ法による VZV 野生株・ワクチン株の鑑別法開発

VZV ワクチン株と野生株間で遺伝子変異が多く認められる ORF 62 の中に標的領域を設定し、プライマー(野生株、ワクチン株共通)、

と野生株、ワクチン株用の型特異的プローブを設計した。標的領域をサブクローニングし DNA を抽出後、コピー数を決定、段階希釈して感度決定などの基礎検討に用いた。リアルタイム PCR 反応は StepOne (ABI)で行い、それぞれの型特異プローブによるシングル反応に加え、両プローブをミックスした Multiplex 反応でも検討した。

2. ロタウイルス感染に伴う重症例の疫学調査調査期間を、平成 21 年 9 月 1 日~平成 22 年 8 月 31 日(平成 21-22 年シーズン)と平成 22 年 9 月 1 日~平成 23 年 8 月 31 日(平成 22 年-23 年シーズン)に分けて調査した。対象症例は、ロタウイルス関連の脳炎/脳症と来院時心肺停止症例とした。アンケート送付先は、全国の小児の入院設備のある施設、1365 施設。

(倫理面への配慮)

サイクリングプローブ法による VZV 野生株・ワクチン株の鑑別法開発において患者からの皮疹部拭い液を使用。以前の研究で保存してあった検体を使用したため、研究内容を学内の倫理委員会へ提出し承認を得た。検体を採取した施設の小児科外来において、今回の研究内容を掲示し、個人情報保護等について説明の上、非同意の場合

は申し出ていただく形をとった。

C. 研究結果

1. サイクリングプローブ法による VZV 野生株・ワクチン株の鑑別法開発

ワクチン株、野生株の単独リアルタイム PCR 反応は、 10^{-10^6} コピー/反応の間で優れた直線性と相関係数(図1:野生株 $R^2=0.99$ 、図2:ワクチン株 $R^2=0.98$)を示した。この条件下でワクチン株プローブは 10^5 コピーの野生株と、野生株プローブは 10^5 コピーのワクチン株と交差反応を示さなかった。Multiplex 反応においても交差反応を認めず、それぞれ標的遺伝子配列を特異的に増幅可能であった。

図 1. VZV 野生株プローブの初期検討

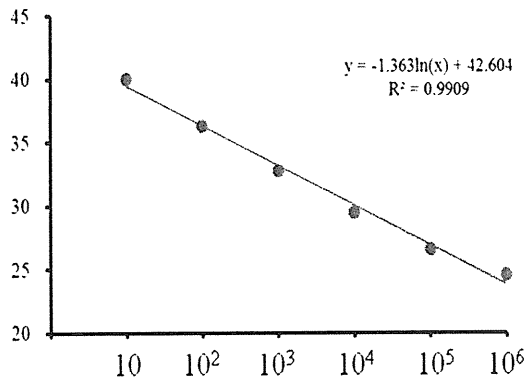
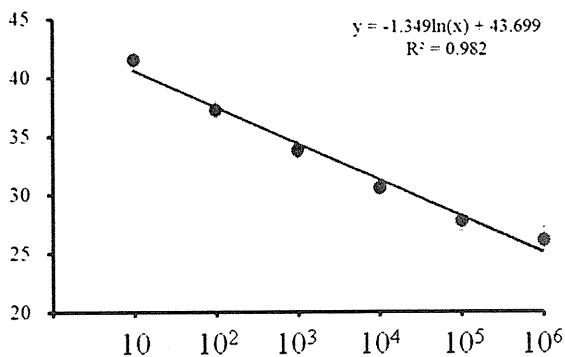


図 2. VZV ワクチン株プローブの初期検討



2. ロタウイルス感染に伴う重症例の疫学調査
一次調査は 958 施設 (70.2%) から回答があり、該当症例は 48 施設から 58 症例の報告があった。各シーズン毎の該当症例の発生状況は、平成 21-22 年シーズン：脳炎/脳症が 19 例 (男児 10 例、女児 9 例)、年齢の中央値は 2 歳 7 カ月 (10 カ月から 9 歳 4 カ月)、心肺停止症例 3 例 (男児 1 例、

女児 2 例)、年齢の中央値は 1 歳 6 カ月 (7 月から 4 歳 9 カ月)。平成 22-23 年シーズン：脳炎/脳症が 32 例 (男児 19 例、女児 13 例)、年齢の中央値は 2 歳 7 カ月 (3 月から 12 歳 7 カ月)、心肺停止症例 4 例 (男児 4 例、女児 0 例)、年齢の中央値は 11 カ月 (4 月から 1 歳 0 カ月)。予後は、心肺停止例は全例死亡。平成 21-22 年脳炎/脳症例 13 例は後遺症なし、4 例後遺症あり、2 例死亡。平成 22-23 年脳炎/脳症例 16 例は後遺症なし、10 例後遺症あり、6 例死亡。つまり、平成 22-23 年シーズンは 10 例死亡していた。

D. 考察

サイクリングプローブによる VZV 野生株・ワクチン株鑑別法は、ワクチン株、野生株共に特異的にかつ効率良くウイルス遺伝子を増幅することが確認できた。今後、臨床検体を用いた検討を加え現場での有用性について検討を進める予定である。

ロタウイルス感染に伴う脳炎/脳症例、心肺停止症例についての全国調査を行った。約 70% の回収率で、平成 21-22 年、22-23 年シーズンで脳炎/脳症が 19 例、32 例発生、心肺停止症例が 3 例、4 例ずつ発生していた。よって、わが国でも年間 30~40 例のロタウイルス関連脳炎/脳症が発生し、4~5 例の心肺停止例が発生していると予測される。

E. 結論

1. サイクリングプローブ法を用いたリアルタイム PCR 法による VZV 野生株・ワクチン株の迅速な鑑別法を開発した。
2. ロタウイルス重症例の全国調査を実施した。その結果、わが国でも年間 30~40 例のロタウイルス関連脳炎/脳症が発生し、4~5 例の心肺停止例が発生していると予測された。

G. 研究発表

1. 論文発表 (ご自身の名前は太字で下線を引いてください)
1. Yoshikawa T, Sugata K, Asano Y, Ihira M,

- Kumagai T. Kinetics of the cytokines and chemokines in cases with primary HHV-6 infection. J Clin Virol 50(1):65-8, 2011.
2. Kawamura Y, Sugata K, Ihira M, Mihara T, Mutoh T, Asano Y, Yoshikawa T Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. J Clin Virol 51(1):12-9, 2011.
 3. Ogata M, Satou T, Kawano R, Yoshikawa T, Ikewaki J, Kohno K, Ando T, Miyazaki Y, Ohtsuka E, Saburi Y, Kikuchi H, Saikawa T, Kadota J. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for Adult T cell leukemia. J Med Virol. 83:702-9, 2011.
 4. Sugata K, Taniguchi K, Yui A, Asano Y, Hashimoto S, Ihira M, Yagasaki H, Takahashi Y, Kojima S, Matsumoto K, Kato K, Yoshikawa T. Analysis of rotavirus antigenemia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transplant Infect Dis doi: 10.1111/j.1399-3062.
 5. Higashimoto Y, Ohta A, Nishiyama Y, Ihira M, Sugata K, Asano Y, Ablashi DV, Yoshikawa T Development of human herpesvirus 6 variant specific immunoblotting assay. J Clin Microbiol (in press)
 6. Kawamura Y, Ohashi M, Asahito H, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a child with post-transplant HHV-6B encephalitis. Bone Marrow Transplant (in press)
2. 学会発表（ご自身の名前は太字で下線を引いてください）
1. 大橋正博、河村吉紀、加藤伴親、西村直子、尾崎隆男、吉川哲史 平成 23 年 MR ワクチンと水痘ワクチン同時接種の効果ならびに安全性に関する検討(第 52 回日本臨床ウイルス学会、津、6/11-12/11)
 2. 河村吉紀、谷口孝喜、加藤伴親、大橋正博、尾崎隆男、西村直子、吉川哲史 平成 23 年 ロタウイルス(RV)抗原血症の病態解明:マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の関与(第 52 回日本臨床ウイルス学会、津、6/11-12/11)
 3. 井平勝、榎本喜彦、東本祐紀、菅田健、河村吉紀、吉川哲史 平成 23 年 サイクリングプローブ法を用いた VZV ワクチン株、野生株の鑑別法開発(第 52 回日本臨床ウイルス学会、津、6/11-12/11)
 4. 大橋正博、河村吉紀、吉川哲史、加藤伴親、西村直子、尾崎隆男 平成 23 年 水痘ワクチン定期接種化にむけて -水痘・MR ワクチンの同時接種に関する効果ならびに安全性の検討-(第 47 回中部日本小児科学会、名古屋、8/21/11)
 5. 後藤研誠、西村直子、吉永麻衣、岡井佑、大島康徳、河辺慎司、細野治樹、山本康人、渡辺一功、尾崎隆男、吉川哲史 平成 23 年 致死的な経過をとったロタウイルス感染症の 2 例(第 47 回中部日本小児科学会、名古屋、8/21/11)
 6. 後藤研誠、西村直子、吉永麻衣、岡井佑、大島康徳、河辺慎司、細野治樹、山本康人、吉川哲史、尾崎隆男 平成 23 年 極めて予後不良であったロタウイルス感染症の検討(第 43 回 日本小児感染症学会総会・学術集会、岡山 10/29-30/11)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

IV. 日本脳炎

国の接種施策変更に伴う乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種動向
第2報：福岡市における平成23年度の動き

研究分担者 宮崎千明 (福岡市立西部療育センター)

研究要旨

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは昨年度に引き続き、平成23年4月から勧奨年齢の拡大が図られ、5月に特例対象者への接種も認められた。それらの施策変更前後の接種状況を福岡市において調査した。新ワクチンの登場と接種勧奨の再開により、年間接種数は大幅に増加し、平成16年度レベルを大幅に上回っていた。1期初回の接種数は順調に回復したが、1期追加接種、2期接種、接種遅れ者への接種はははまだそれに及ばなかった。幼児の免疫ギャップはなお残存しており、さらなる接種勧奨の追加と啓発が期待される。

A. 研究目的

2009年6月から接種されている乾燥細胞培養ワクチン(以下、新ワクチンと略す)は、平成22年4月には標準的接種年齢(3歳)で積極的勧奨を再開した。8月には2期の定期接種として接種が可能になり、同時に、国の積極的勧奨の差控えにより接種が遅れていた1期接種の残り回数を、定期接種年齢内で定期接種として可能とする施策がとられた。

平成23年4月には4歳と9-10歳に接種勧奨を拡大した。5月に国の接種勧奨差控え中に接種機会を逸した特定年齢層に対して20歳未満まで定期接種で行える政令改正がなされた。これら国の追加施策変更によって、実際の予防接種がどのように反応したか、福岡市で調査し検討したので報告する。

B. 研究方法

福岡市における乾燥細胞日本脳炎ワクチン(新ワクチン)の月別、期別、接種実数を市の保健福祉局より提供を受け、調査、解析した。調査期間における1期接種対象年齢の福岡市の年間出生数は約13,000人であった。

個人情報を取り扱わず、接種数のみをデータとして用いた(倫理面への配慮)

C. 研究結果

図1に、福岡市における平成16年度から平成22年度、および23年度10月末までの

日本脳炎ワクチンの期別年間接種数の推移を示した。平成19年度から徐々に回復していた1期の接種数は、平成20年度には勧奨差控え前のレベルに回復し、新ワクチンの使用が始まった平成21年度にそれを越え、平成12年度には通常年の2倍以上の接種数に達した。しかし2期接種数は極めて緩やかな回復で、平成22年度に16年度と同等になり、23年度はそれよりわずかに増加した。

図2に、平成22年度～23年度10月までの期別、月別接種者数の推移を示した。平成23年は1期初回接種が前年規模で推移しながら8月に接種のピークを迎えた。他の特例接種(本来の予防接種法による接種時期を外れた対象者)も基本的には通常の各期別接種と同じ動向を示した。

図3に種々の施策ごとに分かれた1期接種を合計して示した。1期追加接種は前年の1期初回接種の半数の接種数が期待されたが、伸び悩んだ。

図4に1期のキャッチアップ接種の接種数を示した。特例対象者に対する接種が政令で20歳未満まで拡大されたが、夏にやや接種者数が増加したが効果は少なかった。

図5に2期接種数を示した。平成23年5月20日に定期接種年齢を越えた接種漏れ者(特例対象者)も対象に2期接種が可能になり、8月にピークを示したが、前年度のピークには及ばなかった。

D. 考察

2005年5月の日本脳炎ワクチンの積極的勧奨差し控え後7シーズンが過ぎ、その間、6例の日本脳炎患小児例が発生した。

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは平成21年6月から発売され、同時に1期接種のみに定期接種が認められた。平成22年4月に3歳で積極的勧奨が再開され、さらに2期接種に接種可能になり(添付文書改訂)、同年8月末には省令改正により2期の定期接種に新ワクチンが使用できるようになった。また、同時に国が積極的勧奨を差し控えている間に接種が遅れていた児に対して、1期の接種回数の残り回数を1期の定期接種の年齢(6カ月～90カ月未満)、または2期の定期接種年齢(9歳～13歳未満)、の間に定期接種できる施策がとられた。

平成23年4月に、4歳と、9-10歳の年齢に勧奨を再開し、同年5月20日には特例対象者(平成7年6月1日～19年4月1日生まれ)には、20歳未満まで定期接種を可能とする政令改正が行われた。

1期の接種数は前年以来順調に伸びているが、2期加接種はやっと平成16年度レベルに回復したに過ぎない。1期接種の中でも、1期初回の回復はよいが、1期追加接種数は期待値に至っていない。

平成23年4月に国内2社目の乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンが発売されたので、供給量は潤沢になったので、残る5-8歳への勧奨再開と、接種漏れ者へのさらなる啓発(情報伝達)が必要と思われる。

E. 結論

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチンは、平成22年度の施策に続き、平成23年度には4歳、9-10歳への勧奨再開と、定期年齢超過者に定期接種を認める政令改正がなされた。1期初回の接種数は順調に回復しているが、1期追加、2期接種は伸び悩んでおり、更なる接種率の上昇が必要である。

残された年齢層への接種勧奨の拡大とワクチンの重要性の啓発が期待される。

F. 文献

厚生労働省の日本脳炎ワクチンに関する政令改正、省令改正、諸通知文書を適宜引用した。

G. 研究発表(日本脳炎関連分)

1. 論文発表(原著)なし

2. 論文発表(総論)

1) 宮崎千明:日本脳炎新ワクチンの接種総合臨床 60(2):293-294, 2011

2) 宮崎千明:日本脳炎ワクチン. 医薬ジャーナル 47:108-113,2011

3) 宮崎千明:日本脳炎ワクチン接種勧奨の再開と定期接種年齢の拡大. 薬局 62(8):3028-3031,2011

4) 宮崎千明:日本脳炎ワクチン. 保健師ジャーナル 67(12):1071-1076,2011

5) 宮崎千明:日本脳炎. 小児科臨床ピクシス 25 小児感染症最新カレンダー&マップ. 五十嵐隆ら編集、中山書店、東京、2011年、p140-14

6) 宮崎千明:予防接種後神経合併症. 小児科臨床ピクシス 28 急性脳炎・急性脳症. 五十嵐隆ら編集、中山書店、東京、2011年、p126-129

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図1 日脳ワクチンの施策変更と接種実数

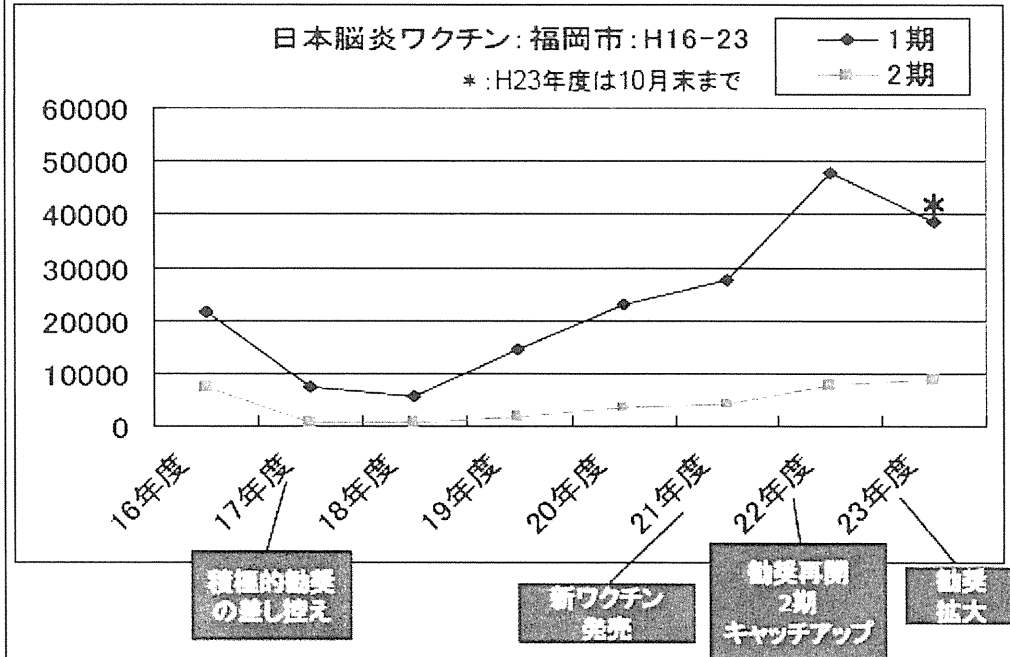


図2) 日脳ワクチン H22-23年度

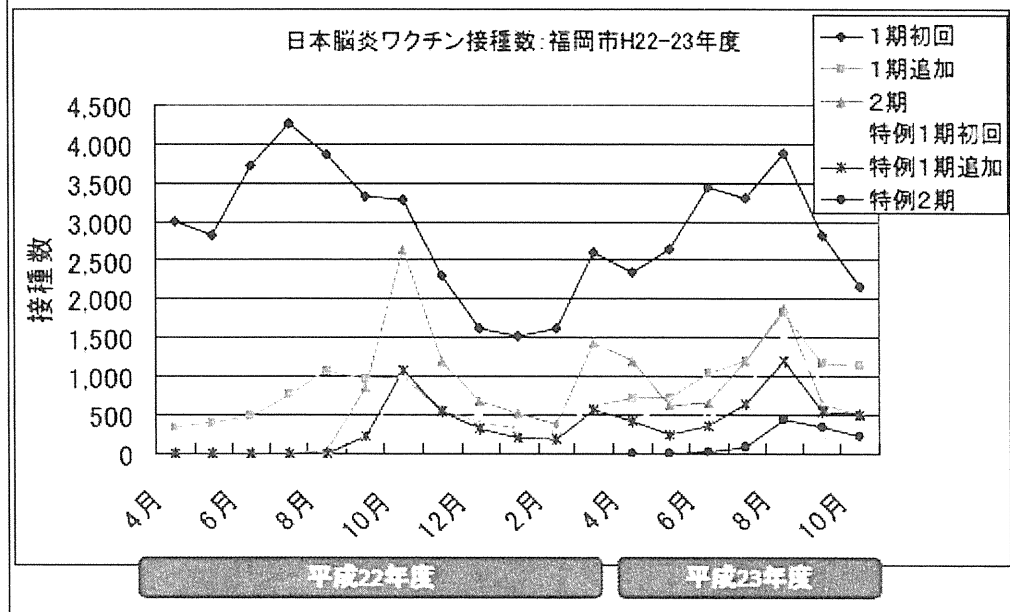


図3) 日脳ワクチン1期接種

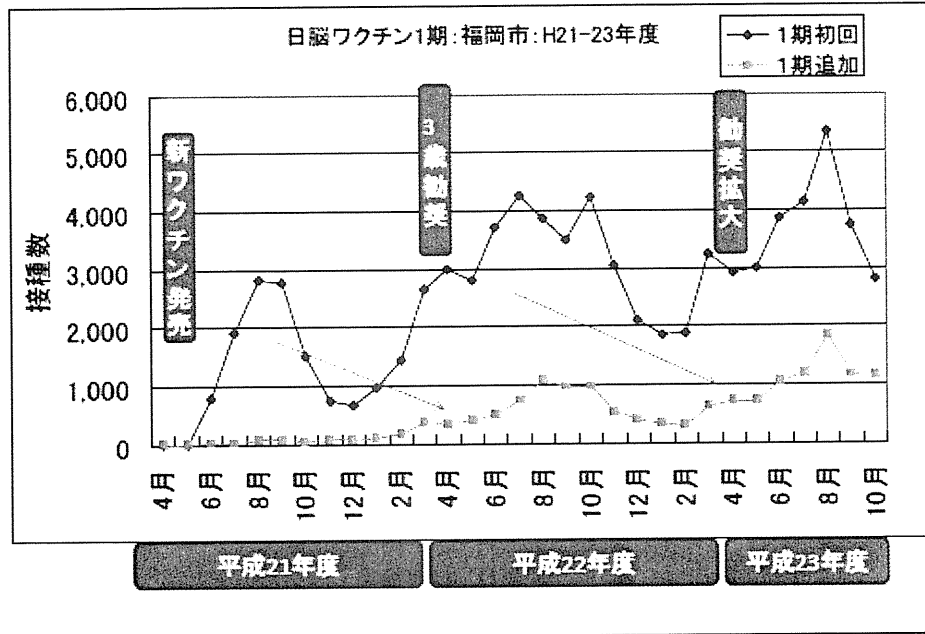


図4) 日脳ワクチン キャッチアップ接種

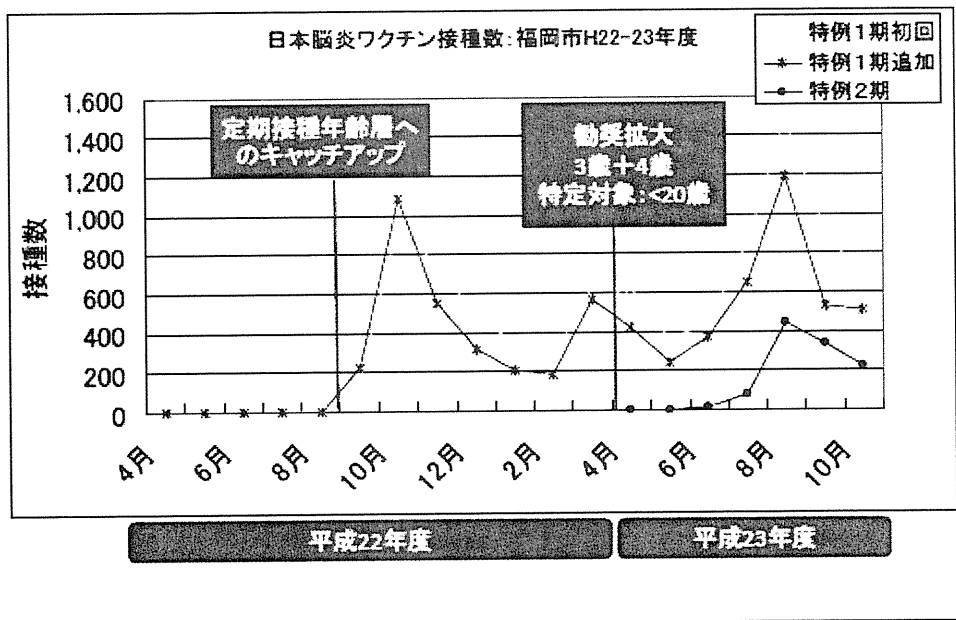
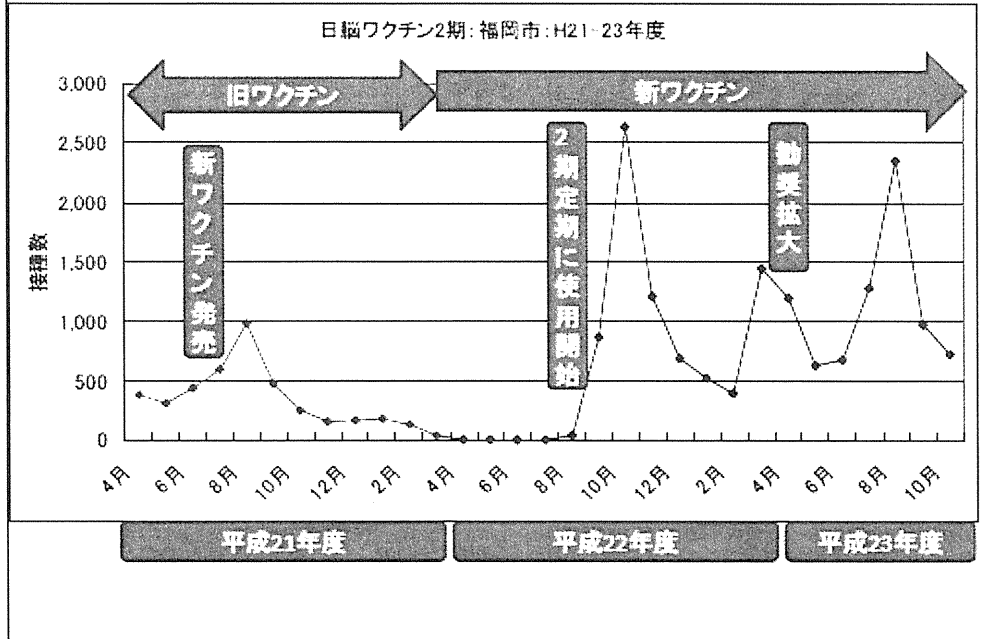


図5) 日脳ワクチン2期定期接種



厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
ワクチン戦略における麻疹及び先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患
の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床研究（H21-新興-一般-002）
分担研究報告書

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）第2期接種における安全性、
有効性に関する臨床研究

| | | |
|-------|--------|------------------------|
| 研究分担者 | 岡田 賢司 | 国立病院機構福岡病院統括診療部長 |
| 研究協力者 | 今田 義夫 | 日本赤十字社医療センター |
| | 岡村 隆行 | 市立堺病院小児科部長 |
| | 宮河 真一郎 | 国立病院機構呉医療センター小児科長 |
| | 江上 経誼 | えがみ小児科 |
| | 江藤 仁治 | 医療法人社団 えとう小児科 |
| | 浦本 恭子 | 医療法人龍生会 浦本医院 |
| | 島田 康 | しまだ小児科 |
| | 友枝 新一 | 医療法人童夢会 こどもクリニック友枝 |
| | 服部 愛子 | はっとり小児科 |
| | 原口 洋吾 | 医療法人社団恵育会 はらぐちこどもクリニック |

研究要旨

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）の第2期接種における安全性及び有効性を検討することを目的に本研究を実施した。

ワクチンの接種場所並びに採血場所は、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）及び乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V®）の薬事法承認並びに製造販売承認のために臨床治験を実施した医療機関で、今回の研究に参加可能な10医療機関とした。

平成23年11月5日までに60名の接種を完了し、副反応調査票の回収と中和抗体価の測定を終了した。

なお、接種前後の抗体価が測定された60名のうち、接種後の採血時期がプロトコールの規定を逸脱（ワクチン接種後6週間を超過し採血）した2名については、有効性の検討から除外し、58名について集計解析した。

安全性はワクチンを接種した全員の60名について集計解析した。

第1期で3回、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）を接種した21名の第2期接種前の幾何平均抗体価は $10^{2.68}$ であったが、エンセバック®皮下注用の第2期接種により $10^{3.84}$ に上昇した。

同様に、エンセバック®皮下注用の第2期接種により、第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した34名の幾何平均抗体価は $10^{2.37}$ から $10^{3.65}$ に上昇し、また、第1期で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V®）を接種した者3名の幾何平均抗体価は $10^{3.09}$ から $10^{3.66}$ に上昇した。

本研究において重篤な有害事象はなく、また、ワクチンとの関連が否定されなかった副反応は22例41件であった。主な副反応は接種部位の発赤、腫脹、疼痛、そう痒感などの局所反応であった。

以上のことから、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）の第2期接種の安全性に特段の問題は認められず、また、接種後の抗体価の上昇は良好であった。

A. 研究目的

日本脳炎は主たるウイルス性脳炎の一つで、発熱、髄膜刺激症状、脳炎を主症状とする重篤な疾患である。病原ウイルスは、フラビウイルス科に属する直径40～50 nmの一本鎖RNAウイルスである。蚊がウイルスを媒介し、蚊の吸血によってウイルスが人体に侵入し増殖するとされている。

アジアの流行地域では、現在毎年5万人が発病し、1万人が死亡している。また、オーストラリア等でも患者の発生がみられ、地球の温暖化に伴い広がりを見せている。

本邦では、日本脳炎ワクチンが開発される以前には、毎年1,000人から5,000人の患者が発生していたが、1954年、日本脳炎ウイルス中山株を感染させたマウス脳乳剤遠心上清の不活化ウイルス液を成分とした日本脳炎ワクチンの実用化された。この日本脳炎ワクチン接種の普及に伴い、患者数は激減したが、現在でも未接種者での発症報告がなされており、日本脳炎の予防にはワクチンの接種が重要である。

従来使用されてきた日本脳炎ワクチンは、ウイルスをマウス脳で増殖させ高度に精製したものであるが、培養基材としてVero細胞を用いた新しいワクチ

チンの開発が進められてきた。

Vero細胞を用いて製造された新たな乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）が平成23年1月に承認され市場への供給も今後本格化することから、本ワクチンの第2期接種における安全性及び有効性の評価を計画した。

なお、本研究班では、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V®）の第2期接種における有効性及び安全性を緊急に評価し、平成22年8月27日からの第2期接種の再開に資した経緯もあることから、今回新しく供給される乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）についても同様に、第2期接種における有効性及び安全性を本研究班で評価することとした。

B. 研究方法

【対象】

第2期接種対象者（9歳以上13歳未満）で、以下の者

1. 第1期初回で乾燥細胞培養ワクチン（エンセバック®皮下注用）を接種した者
2. 第1期初回でマウス脳由来ワクチン