

- Loetthong P, Khamisra K, Wongwan N, Areeerata P, Chiranairadul P, Lertchayanti S, Petcharat S, Yowang A, Chaiwongsaen P, Nakayama T, Yukihiro Akeda Y, Hamada S, Sawanpanyalert P, Dejsirilert S, Oishi K. Population-based study of *Streptococcus suis* infection in humans in Phayao Province in Northern Thailand. PLoS ONE (in press)
14. 大石和徳、川上和義、永井英明、砂川慶介、渡辺 彰. 肺炎球菌ワクチン再接種承認の必要性に関するアンケート調査研究. 日本呼吸器学会雑誌
.....
..
15. 川上健司、大石和徳. 肺炎球菌ワクチン-再接種の副反応と有用性-. Medical Practice. 26 (7):1161-1164, 2009.
16. 大石和徳. 23 価肺炎球菌ワクチン. 内科. 104(5):872-875, 2009.
17. 大石和徳、永井英明. 肺炎球菌ワクチンの複数回接種は必要か? 医学のあゆみ. 234:213-216, 2010.
18. 川上健司、大石和徳. 2. 任意接種のワクチン、4) 肺炎球菌. 臨床検査 54: 1358-1363, 2010.
19. 田村和世、大石和徳. 23 価肺炎球菌荚膜多糖体ワクチン (ニューモバックス®) の新たなエビデンス. 呼吸 29 : 996-1001, 2010.
20. 川上健司、大石和徳. 肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン. Modern Physician. 30:704-706, 2010.
21. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチン. 臨床とウイルス. 38(5) : 490-498, 2010
22. 明田幸宏、大石和徳. 高齢者感染症における重症化の予測因子 (微生物側の因子). 老年医学 48:1303-1306, 2010
23. 江副浩和、大石和徳. ウイルス感染-最近の話題-. THE LUNG perspectives. 18: 343-346, 2010
24. 川上健司、赤沢 学、大石和徳. わが国の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの定期接種化は必要か? 呼吸と循環. 59: 1227-1231, 2011.
25. 大石和徳. 肺炎球菌ワクチンの3回以降接種の可否. 医事新報. No. 4575 60-61, 2011
2. 学会発表
1. Oishi K. Impact of severity of 2009 pandemic influenza H1N1-associated community-acquired pneumonia among adults in Phitsanulok, Thailand. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infection Panel. January 25-26, 2010, San Francisco, USA.
2. Akeda Y, Ezoe H, Oishi K. Protection of fatal secondary pneumococcal infection following influenza virus infection by PspA immunization. US-Japan Cooperative Medical Science Program Acute Respiratory Infection Panel. January 25-26, 2010, San Francisco, USA.

3. Kawakami K, Yamaryo T, Oishi K. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine. IDSA 48 th annual meeting. Vancouver, Canada, October 21-24, 2010.
4. Ezoe H, Akeda Y, Okuzaki D, Oishi K. Identification of the host and bacterial factors contributing to secondary pneumococcal pneumonia after influenza virus infection. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
5. Nakayama T, Takeuchi D, Akeda Y, Oishi K. Association of haemolytic activity of human isolates of *S. suis* serotype 2 with their capacity of crossing the blood-CSF barrier. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
6. Kerdsin A, Dejsirilert S, Phetcharaj S, Uagvichitpojchana C, Simkam S, Chokngam S, Takeuchi D, Nakayama T, Akeda Y, Oishi K. An outbreak of *Streptococcus suis* infection in humans, Pechabun Province, Thailand in 2010. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
7. Takeuchi D, Nakayama T, Akeda Y, Oishi K. *Streptococcus suis* infection in Thailand. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
8. Piao Z, Ezoe H, Akeda Y, Oishi K. Comparative effects of toll-like receptor agonists on a low dose PspA intranasal vaccine against fatal pneumococcal pneumonia in mice. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
9. Oishi K. Role of apoptotic platelet clearance in thrombocytopenia in dengue, a reemerging infectious disease. Symposium, International Union of Microbiological Societies 2011 Congress. Sapporo. Sep 6-10, 2011.
10. Oishi K, Oishi T, Ishiwada N, Wada A and the Pediatric IPD study group. Serotype-specific immunity and unresponsiveness to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients with invasive pneumococcal disease during the introductory phase of this vaccine in Japan IDSA 49 th annual meeting. Boston, USA, October 20-23, 2011.
11. Oishi K, Alonzo MTG. A role of apoptosis and apoptotic platelet clearance in secondary dengue virus infection. IDSA 49 th annual meeting. Boston, USA, October 20-23, 2011.
12. Oishi K. Recent topics of bacterial infections in Asian countries.

- Oriental Congress of Pediatrics. Shanghai, China, Oct 28-30, 2011.
13. Oishi K, Oishi T, Ishiwada N, Wada A, Akeda Y and the Pediatric IPD study group. Serotype - specific immunity and unresponsiveness to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric patients with invasive pneumococcal disease during the introductory phase of this vaccine in Japan. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 15th Acute Respiratory Infection Panel Meeting. Wakayama. Nov 14-15, 2011.
 14. Takeuchi D, Kerdsin A, Nakayama T, Akeda Y, Nakamura S, Iida T, Hamada S, Dejsirilert S, Oishi K. *Streptococcus suis* infection in humans in Thailand. Asian-African Research Forum on Emerging and Reemerging Infections 2012. Kobe. Jan 11-12, 2012.
 15. 大島信治、永井英明、大石和徳他. 慢性呼吸器疾患患者への 23 価肺炎球菌ワクチン接種前後および 5 年経過後の血清型特異抗体濃度の検討. 第 49 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2009 年 6 月 12-14 日.
 16. 川上健司、大石和徳. 65 歳以上の成人における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの併用効果に関する検討. 第 49 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2009 年 6 月 12-14 日.
 17. 坂東園子、岩垣明隆、内田隆一、大日康史、江澤和彦、大石和徳. 高齢者介護保険施設利用者を対象とした肺炎の前向き調査. 第 49 回日本呼吸器学会総会, 東京, 2009 年 6 月 12-14 日.
 18. 江副浩和、大間敬太、明田幸宏、大石和徳. マウス肺炎モデルを場とした PspA に対する TLR ligand の粘膜ジュバント効果. 日本感染症学会, 東京, 2009 年 4 月 23-24 日.
 19. 大石和徳. 40 年ぶりに発生した新型インフルエンザ: その対策の検証. 第 103 回日本呼吸器学会近畿地方会, 奈良, 2009 年 7 月 18 日.
 20. 大石和徳. 高齢者における肺炎予防ワクチンの現状と課題. 第 58 回日本感染症学会、第 56 回日本化学療法学会、東京、2009 年 10 月 30-31 日.
 21. 大石和徳、永井英明、川上和義. 肺炎球菌ワクチンの再接種の実態とその承認の必要性に関するアンケート調査. 第 13 回日本ワクチン学会、札幌. 2009 年 9 月 26-27 日.
 22. 川上健司、大日康史、大石和徳. 65 歳以上のインフルエンザワクチン定期接種下の高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの臨床・費用対効果. 第 13 回日本ワクチン学会、札幌. 2009 年 9 月 26-27 日.
 23. 朴 貞玉、江副浩和、大間敬太、明田幸宏、大石和徳. マウス致死性肺炎モデルにおける PspA と TLR ligand 併用による経鼻粘膜ワクチンの効果. 第 52 回日本感染症学会中日本地方会、第 57 回日本化学療法学会西日本支部総会、名古屋. 2009 年 11 月 26-28 日.
 24. 坂東園子、岩垣明隆、大石和徳他. 高齢者介護施設利用者での肺炎の前向き調査と肺炎球菌血清型特異 IgG 濃度の基礎値

- についての検討. 第 50 回日本呼吸器学会総会, 京都, 2010 年 4 月 23-25 日.
25. 坂東園子、岩垣明隆、大石和徳他. 高齢者における肺炎球菌ワクチン接種後の multiple opsonophagocytic assay による血清オプソニン活性の評価. 第 84 回日本感染症学会総会, 京都, 2010 年 4 月 4-5 日.
 26. 大石智洋、羽生政子、大石和徳. 小児の肺炎球菌敗血症 4 症例における液性免疫能測定お予備的検討. 第 14 回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2010 年 12 月 11-12 日.
 27. 大石和徳、田村和世、西順一郎、中野貴司. 23 価肺炎球菌ワクチン接種後に発症した肺炎球菌性髄膜炎の 2 症例: その血清型特異 IgG 濃度とオプソニン活性の乖離について. 第 14 回日本ワクチン学会学術集会, 東京, 2010 年 12 月 11-12 日.
 28. 大石和徳. 教育講演 5. 肺炎球菌ワクチンの重要性. 第 55 回日本透析医学会、神戸. 2010 年 6 月 18-20 日.
 29. 大石和徳. 教育講演 1. 肺炎の感染病態とワクチン戦略. 第 49 回中部医学検査学会. 金沢、2010 年 9 月 18-19 日.
 30. 江副浩和、明田幸宏、奥崎大介、大石和徳. インフルエンザ後二次性肺炎の発症に關与する宿主および細菌性因子の同定. 第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会. 奈良. 2011 年 11 月 24-25 日.
 31. 大石和徳. 細菌性ワクチン: その効果と限界. シンポジウム 3: 予防医学を考える. 第 54 回日本感染症学会中日本地方会学術集会、第 59 回日本化学療法学会. 西日本支部総会. 奈良市. 11 月 24-26 日.
 32. 古泉ゆか、明田幸宏、大石和徳. 小児におけるインフルエンザ菌 type b ワクチン接種前後の血清殺菌能に關する検討. 第 15 回日本ワクチン学会. 東京. 12 月 10-11 日.
 33. 大島信治、永井英明、大石和徳. 肺炎球菌ワクチン再接種時の安全性および免疫原性の検討. 第 15 回日本ワクチン学会. 東京. 12 月 10-11 日.
 34. 大石智洋、石和田稔彦、田村和世、庵原俊昭、大石和徳. 小児の侵襲性肺炎球菌感染症患児における血清型特異免疫に關する検討. 第 15 回日本ワクチン学会. 東京. 12 月 10-11 日.
 35. 大石和徳. 教育講演. 高齢者肺炎とワクチン戦略. 日本内科学会第 45 回生涯教育講演. 米子、2011 年 11 月 13 日.
 36. 大石和徳. 教育講演. 高齢者肺炎に対するワクチン戦略の新展開. 第 78 回日本呼吸器学会近畿地方会、大阪、2011 年 12 月 3 日
- 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

VII. ヒトパピローマウイルス (HPV)

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

分担研究 子宮頸癌及び関連疾患予防における HPV ワクチンの有用性に関する研究

研究分担者 今野 良 自治医科大学医学部、附属さいたま医療センター産婦人科
研究協力者 シャロン・JB・ハンリー 北海道大学医学部公衆衛生学
研究協力者 小西 宏 日本対がん協会

研究要旨

日本人女性における子宮頸がん予防 HPV (Human papillomavirus) ワクチンの有効性・安全性評価を行うとともに HPV 感染状況を調査した。日本における HPV 感染状況は海外先進国と同様であった。HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチンの臨床試験では、海外の試験と同様に有効性、安全性が確認された。モデリング解析による日本における HPV ワクチンの医療経済学的評価により思春期女子に対する接種が最も費用対効果的であることが示された。HPV ワクチンおよびがん検診実施率によって抑制できる子宮頸がん数の変化をみると、30歳以前のワクチン接種が費用対効果的であり、接種率を高めることとそれ以降のがん検診受診率を高めることの重要性が示された。保護者、女子中学生および女子大生における子宮頸がんおよび HPV ワクチンの認知・受容度調査などによれば、ワクチン接種の最も大きな障碍は費用であり、公費負担による無料接種が望まれた。子宮頸がんや HPV ワクチン、検診に対する家庭、学校、地域での啓発とワクチン全般に対する不安を取り除くことの重要性が明らかになった。個別接種および集団接種において高い接種率を得るための方法は、①接種費用の公費助成、②広い接種機会の創出、③HPV ワクチンと子宮頸がんに対する理解と啓発がポイントである。HPV ワクチンは、2010 年度の子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金によって公費助成が開始された。今後は、継続的なワクチンの実施普及とがん検診の受診率向上という二つの公衆衛生の柱を包括的に推進することによって子宮頸がん征圧をめざすべきである。

A. 研究目的

1. 日本人女性における子宮頸がん予防 HPV ワクチンの有効性・安全性評価を行うとともに HPV 感染状況を調査する。
 2. 日本における子宮頸がん予防のためのモデリング解析による医療経済学的評価を行う。
 3. 日本における HPV ワクチンの受容度ならびに接種の障碍（保護者、女子中学生および女子大生）を調査する。
 4. 個別接種および集団接種において高い接種率を得るための課題を検討する。
 5. オーストラリアにおける子宮頸がん予防のためのがん検診登録及びワクチン登録を調査する。
- * 以後、研究方法及び研究結果に関しては上記の 1-5 の研究項目別に記述する。
- 研究 1
日本人女性における子宮頸がん予防 HPV

ワクチン (HPV-16/18 L1 VLP/AS04) の有効性・安全性評価を行うとともに HPV 感染状況を調査する。

B. 研究方法

HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチンの第Ⅱ相二重盲検比較試験は、2006年4月より開始し、対象は被験者本人からの文書による同意が得られ、組入れ基準に合致した20歳から25歳の日本人健康女性1,040例とした。519例は本ワクチンを、521例は対照としてA型肝炎ワクチン (HAV) を0、1、6ヶ月の3回筋肉内接種した。被験者からは6ヶ月ごとに24ヶ月まで子宮頸部から検体を採取し、また、0、6、7、12、18、24ヶ月後に血液を採取した。ワクチンの有効性はプロトコール遵守例を対象に評価した。

本試験の主要評価項目はHPV-16/18の持続感染 (6ヵ月定義) で、副次評価項目は接種後24ヶ月までの病変抑制および免疫原性と安全性とした。

また、本臨床試験開始時に試験参加女性におけるHPV感染の状況を調査した。

C. 研究結果

本ワクチンのHPV-16/18の持続感染 (6ヶ月定義) に対する有効性は100% ([95.5% CI: 71.3, 100], $p < 0.0001$ 、HPV群: 0例 vs HAV群: 15例) であった。また、HPV-16/18以外のすべてのHPVに起因する病変の抑制 (24ヶ月) は対象群に比較して、CIN1+で64.9%、CIN2+で75.1%であった。本ワクチン接種により、抗HPV-16/18抗体価が高度に誘導され7ヶ月後にピークとなった。また、全ての被験者で血清抗HPV-16/18抗体の陽転が認められた。安全性プロファイルに関しては、本ワクチン接種群と対照群との間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。HPV-16/18 L1 VLP/AS04は日本人女性において、十分な有効性が得られ、安全性も許容できるものであった。

日本人健康女性の子宮頸部におけるHPV感染状況は、HPV52 (8.1%)、HPV16 (6.5%)、HPV51 (4.5%)、HPV18 (4.0%)、HPV31 (3.8%) の順に多く検出された。HPV DNA陽性率は細胞診正常女性では26.1%、LSIL女性では93.3%、HSIL女性では100%であった。CIC2以上の病変では複数感染および単一感染は13.5%および20.7%であった。HPV16はHSILの57.1%、CIN2以上病変の83.3%と最も多く検出された。

研究2

日本における子宮頸がん予防のためのモデリング解析による医療経済学的評価を行う。

B. 研究方法

子宮頸癌予防ワクチン (HPV-16/18 L1 VLP/AS04) 接種後の予後に関する12の健康状態を確率的に移行するマルコフモデルを構築し、ワクチン接種に関する費用対効果を推計した。モデルには国内外の公表資料を出所とした変数を組み込んだ。費用として直接費用 (ワクチン費用、検診費用、治療費用)、間接費用 (疾病費用、死亡費用) をモデルに組み込み、社会経済全体に与える医療経済的影響を検討した。

次に、検診によるCIN (前駆病変) からがんへの進行の減少、接種によるHPV感染の減少などを含む、検診とワクチンの併用によって子宮頸癌発生の抑制に及ぼす影響に関してモデリング解析を行った。HPVワクチンの有効性は海外多施設臨床試験であるPATRICIA試験ならびに日本の臨床試験 (HPV032) のデータを用い、HPV16、18型に対する有効性のほかにクロスプロテクションの有効性も反映させた。ワクチンの持続期間は生涯とし、接種率は60-100%、接種年齢は12-55歳、検診受診率は13.6-60%と変化させた。

C. 研究結果

基本解析において、12歳女兒に100%接種すると子宮頸がんの発生率および死亡率を73%抑制することが示された。公費負担による12歳の単年齢集団や10-45歳の多年齢集団へのワクチン接種でも、社会的に疾病負担が約190 (12歳の単年齢集団の場合) ~430億円 (10-45歳の多年齢集団の場合) 減ることが示された。そして、ワクチン接種を公的医療保険で償還した場合でも、費用対効果的であることも示めされた。本研究結果から、HPVワクチン接種をとくに思春期女子に対して公的負担することが妥当であることが明らかとなった。

次に、HPVワクチン接種が思春期以降になる場合の解析では、30歳では子宮頸がん発生の抑制は50%であった。思春期女兒においてHPVワクチンが高率に接種されるとその後の検診による子宮頸がんの抑制はそれほど大きいものではなかった。一方、より高齢の女性では、ワクチンが接種されない場合には検診による抑制が50%またはそれ以上であった。医療経済学

的な研究から HPV ワクチンの接種は思春期が最も費用対効果に優れていること、また、45 歳までの成人女性でも費用対効果的であることが示された。とくに 30 歳までの女性では HPV ワクチン接種は効率が良く、それ以降の女性では検診受診率の向上が効率的であることが分かった。50%以上のがん発生率や死亡率を減少させるためには、30 歳まではワクチン接種、以降はワクチン接種に加えて、検診率の向上が必要である。

研究 3

日本における HPV ワクチンの受容度ならびに接種の障碍（保護者、女子中学生および女子大生）を調査する。

B. 研究方法

1) 思春期女子を持つ保護者（母親）の HPV および子宮頸がんに対する知識、子供に対する接種の希望の程度、ワクチン接種の受容に関連する予測因子を検討するために自己記入式質問紙アンケート調査を行った。対象は札幌市内の小学校及び中学校に通う 11 歳～14 歳の女子の保護者 2,192 名、期間は 2010 年 7-9 月に行った。個人情報に伴うため倫理的配慮として、北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施した。

2) 女子中学 3 年生（HPV ワクチンを接種した 237 名および接種していない 24 名）に対して、子宮頸がんに関する知識、接種および接種しない理由、接種した場合の感想などに関してアンケート調査を行った（埼玉県志木市による調査：子宮頸予防ワクチンに関して積極的な普及策を取っている）。

3) 「女子大生リボンムーブメント」（大学生による子宮頸がん啓発団体）は、子宮頸がんに対する女子大生の意識を探り効果的な啓発のあり方を探るために、首都圏の 65 大学の 2100 名の女子大生に対して、子宮頸がんや検診、HPV ワクチンに関してアンケート (i know) 調査を行った（リボンムーブメントによる調査。医学的内容に関して監修・指導した）。

C. 研究結果

1) HPV に関して知っていたのは 51%だったが、子宮頸がんの原因が HPV だと正しく回答したのは 6.4%に過ぎなかった。HPV ワクチンの接種重

要度に関しては、費用が無料の場合には 92.6%が接種を希望したのに対し、有料の場合には 5000 円未満であれば 64.6%が希望したが、流通小売価格の 40000 円以上であれば希望は 1.5%に過ぎなかった。

HPV ワクチン受容度に関する因子の検討では、保護者の年齢、収入、結婚、学歴などには依存せず、受容に関連したのは子供の友達の接種、手紙や電話による勧奨、医師や保健担当者からの勧奨、子供の HPV 感染リスクやワクチン全般の有効性ならび HPV ワクチンの認知などであり、拒否に関連したのはワクチン全般に対する不安や HPV ワクチンに対する不安であった。

HPV ワクチン接種の受容度と障碍に関して検討した結果、公費助成により無料であること、医療・保健担当者から正しい確実な知識が提供されること、HPV ワクチンの安全性が確立されていることやワクチン全般の重要性と安全性について、保護者に対して強調すべきであることがわかった。

2) 女子中学 3 年生では接種の有無にかかわらず、子宮頸がんに関して 85%が知っていると答えた。接種した理由では、子宮頸がんになりたくない(34%)、保護者に勧められたから(28%)、市がワクチンを勧奨しているから(19%)、ワクチン（注射）で予防できるから(18%)などであった。接種した際の気持ちは、子宮頸がんを予防できればよい(42%)、痛かった、面倒・嫌だった、とくになし、などと回答した。接種しない理由では、忙しい・時間がない(40%)、説明文書を読んでもよくわからなかった(21%)、注射が嫌い(18%)、保護者が接種しなくてよいといったから(9%)、定期接種でないから(6%)、保護者は接種を勧めたが自分がしかなかった(3%)、検診を受ければよいと思った(3%)などであった。接種後の副反応に関して、何らかの症状があったと回答したのは 35%で、筋肉痛、肩が上がらない、腕が腫れた、などであったが 2-3 日で消失した、と答えた。また、成人後に子宮頸がん検診を受けることが必要かという問いに対しては、接種者の 69%、非接種者の 54%が「はい」と回答した。

子供の時からの健康教育で自分自身の「からだ」に関して考える、正しい知識(ワクチン教育・がん教育)を持つことの重要性がわかった。

3) 子宮頸がんについて、「初めて名前を聞いた」219 人(10.4%)、「名前を聞いたことがあるだけ」1361 人(64.8%)、「どんな病気か知ってい

る」515人(24.5%)などと回答した。知るきっかけは、741人が「テレビ」、194人が「親」、103人が「学校の授業」を挙げた。「覚えていない」132人を除くと、この3つが最も多かった。女子大生の多くは子宮頸がんという病気があり、若い世代に増えていることを知ってはいたが、どんな病気なのか知っている人は少なかった。ただ知っていた人には、親や学校で教えられた人が多く、検診を受けた人の中でも「親に勧められた」人が最も多かった。子宮頸がん検診の受診率が低いのは、子宮頸がんについて知らないか、知っているても名前程度であるため、検診受診という行動につながる意識形成に至っていなかった。重要だったのは「親」、「学校」の存在で、病気の知識だけでなく、検診勧奨にも大きな役目を果たしていた。日本で若い女性の子宮頸がん罹患の増加の背景には、「知らないこと」＝「学校、家庭で教えられていない」という構図があることが浮かび上がった。そのために、検診の存在も知らず、受けることは選択肢にさえ入っていない。従来に増して啓発活動の重要性が明確になった。そのルートとしては親子間(家庭)での会話の存在とともに、学校や保健・医療体制など地域の環境を整える必要があることがわかった。

研究4

個別接種および集団接種において高い接種率を得るための課題を検討する。

B. 研究方法

ワクチン接種率を上げるための主な要件は、ワクチン接種費用の公的助成と接種機会の創出である。個別接種と集団接種のそれぞれの方法において高い接種率を得た二つの自治体からその背景を探った。

1) 個別接種

2009年10月にHPV-16/18 L1 VLP/AS04が承認され、同年12月より任意接種としてのワクチン接種を開始した。定期接種は無料であるのに対し、任意接種には基本的には個人負担があるが、例外的に地方自治体が費用負担する場合もある。埼玉県志木市では国の基金による補助事業が始まる前に、市の全額負担によるHPVワクチンの無料接種で高い接種率が得られた。その背景を調査した。

2) 集団接種

(この項は自治医科大学産婦人科 鈴木光明教授および藤原寛行准教授の研究成果。

Fujiwara H, Suzuki M, Yoshinari T, Shiiya K. Free school-based vaccination with HPV vaccine in a Japanese city. *Vaccine*. 2011, 29(38):6441-2.)

小学校あるいは中学校における集団接種が接種率向上のための有効な方法であることは既に多くの国内外の報告により認知されている。しかし日本では1994年に予防接種法が改正され、学校での集団接種は基本的に行われていないのが現状である。栃木県大田原市は、HPVワクチンの重要性をいち早く認識し、2010年2月(国の公費補助決定前)に市内に住む12歳の女兒(小学6年生)全員に接種費用の全額を助成することを決定するとともに、高い接種率を達成するために学校での集団接種を採用したのでその背景を探った。

C. 研究結果

1) 個別接種

2010年1月に志木市長は志木市在住の女子に対しHPVワクチンを無料接種することを発表した。市の保健福祉課の健康増進センターにはHPVワクチン接種のためのプロジェクトチームを設置された。子宮頸がん予防に関するHPVワクチンについてコンセンサスを得るための講演を、市長、市幹部職員、市の保健衛生職員、教育長、小学校・中学校の校長先生、養護教諭を対象に行った。対象は小学校6年から中学校3年までの計1,254名の女子で、2010年4月23日に対象者全員に個別通知が郵送され、同日より無料接種が始まった。接種形式は学校での集団接種ではなく、個々の医療機関による個別接種である。2011年4月の時点で中学3年生のHPVワクチン初回接種率は90.7%と高い。ワクチンの接種状況は市の健康管理システムに登録された。志木市でのHPVワクチン接種プログラムがよい成功モデルとなり2011年2月の全国的な無料接種の開始につながったと考える。

2) 集団接種

接種は2010年5月から開始され、ワクチン接種対象児童総数340人に対し、第1回目は333人に接種が施行された。これは全対象児童の97.9%、接種希望児童の99.4%に相当し、非常に高い接種率が達成された。第2回、3回目も同様の接種率であった。大田原市は、がんをはじめとして様々な疾患に対して以前より保健師ら医療従事者による啓発活動が盛んであり、市民の健康への意識も高い。また市当局も、

HPV ワクチン接種にあたり、市医師会、市小学校校長会、養護教諭等に熱心に働きかけ、万全な協力体制を得ることに成功するとともに、市民を対象とした子宮頸がん HPV ワクチンに関する講演会を適宜行い、市民への理解を促した。これらのことも高接種率達成の要因と考えられた。大田原市同様、2010年（平成22年度）に HPV ワクチン接種を「集団接種（学校以外の集団接種場所も含む）」にて施行した自治体は全国23市町であった。そこでこの23市町における集団接種の実態調査も行ったので当日紹介する。結果は大田原市同様、非常に高い接種率が達成出来ており、集団（学校）接種が接種率向上へ向けての有効な方法であると考えられた。

研究5

オーストラリアにおける子宮頸がん予防のためのがん検診登録及びワクチン登録、ならびにその設立過程を調査する。

B. 研究方法

オーストラリアは、世界で最も子宮頸がん発生の少ない国である。その背景には、長い検診の歴史と着実な政策の実施と医学的根拠の確立、そして、官民を挙げての啓発とコミュニケーション活動がある。その実態を調査するために2011年6月21-24日オーストラリア政府、Victorian Cytology Service、Cancer Council Victoria を訪問して聞き取り調査と見学を行った。

C. 研究結果

オーストラリアでは、子宮頸がん検診のレジストリは州単位で行われ、国はこれらを一括するという方法で行われてきた。しかし、今回のNHVPR（National HPV Vaccination Program Register）はビクトリア州で子宮頸がん検診のレジストリを行ってきた Victorian Cytology Service がオーストラリアの国全体のHPV ワクチンレジストリを行うことになった。これによって、国内のすべてのHPV ワクチン接種レジストリが包括的に管理されることになった。2007年、オーストラリア政府は4価HPV ワクチンのNational Immunization programを開始した。ワクチン接種は学校ベースで12-13歳女子を対象とされ、さらに2009年12月までの2年間は13-18歳までの学校ベースの接種、18-26歳までのGPまたはコミュニティベース

のキャッチアップ接種が行われた。

2007年8月に、オーストラリア議会ではNational HPV Vaccination Programを支援し、ワクチン接種率のモニターを行うためのNational HPV Vaccination Program Register（the HPV Register）が議会を通過した。The Australian Childhood Immunization Registerは、7歳までの小児のワクチンデータの受け入れを行っているので、NHVPRがHPV ワクチンの独立したレジストリとして設立された。

Victorian Cytology Serviceはビクトリア州の細胞診登録（がん検診登録）を約20年間行ってきた。2008年2月に、NHVPRを設立し運営することに関してオーストラリア厚生省を通してオーストラリア連邦と契約を結んだ。

NHVPRはNational HPV Vaccination Programを支援する必須のコンポーネントであると同時に、ワクチン接種のモニタリングとその評価を行うことが目的とされた。NHVPRは国内のすべての州と地域の保健担当者（学校ベース）とGP（general practitioner）、看護師などからデータを収集する。2010年7月までは、GPに対しては1接種あたり\$6の登録料がincentiveとして支払われた。2010年3月までに、GPの96%がレジストリの登録料支払いの対象になった。ワクチン接種の同意およびレジストリへの参加は口頭または文書によって行われ、登録を望まない場合にはopt-offにより、登録から除かれる。NHVPRの機能の鍵は以下の点である。

1. HPV ワクチンの記録

HPV ワクチン接種（日時、バッチ、数、接種回数）、人口統計情報（名前、住所、生年月日、メイケアナンバー、同意を行った親または保護者の名前、アボリジニかどうか）、プロバイダー（接種者）、ワクチン接種が完了したことの証明書（個人への送付、学校ベース接種者へのリマインダーの送付、GPへの\$6の接種登録料の支払い、ワクチンプロバイダーへの報告書送付、モニター、接種プログラムへの参加の評価、政策決定あるいは調査研究のためのデータの個人情報の分離、最終的に、子宮頸がんのワクチン接種に対するインパクト評価のためのがん検診登録と地域がん登録へのリンク、ブースターが必要になった時の女性たちへの情報提供。

2. NHVPR の実際

NHVPRの登録は、原則としてオンラインウェブベースで行われており、ワクチンプロバイダー（接種者）はGPとnon-GP（school-based）に分けて登録する。レジストリの初回はプロバイ

ダーがウェブにオンラインアクセスして設定を始める (Use name, Pass word)。以降はアクセスする度に、ホームページにログインする。ここでは、注意やメッセージ、最近の報告などが示される。

1. データの入力が直接、GPまたは保健担当者によって行われる。
2. GPからは、手紙やメール、FAXでの登録も受け入れる。
3. コンシューマー(被接種者)の検索は、最低限 first name and last name, first name and Medicare number, full Medicare number によって行われる。その他には、date of birth, address, suburb, state, postcode, school name などが検索項目として登録される。
4. コンシューマー情報は、必要に応じてその都度変更できる。
5. レジストリは常に、NHVPR によってチェックされ、不十分な点を補い、これを注意点として送り、プロバイダーに修正を求める。
6. コンシューマーには適切な情報 (reminder など) を送るためのデータベースとされる。

NHVPR により、ワクチン接種率、ワクチンプログラムによる接種遂行の状況や利点や欠点の把握、ブースター必要時の通知、検診登録及びがん登録のリンクにより、ワクチン効果の評価や検診の成果や検診方法の検討の重要な根拠を提示することになる。

Victorian Cytology Service および Cancer Council Victoria の市民へのコミュニケーションの方法としては、繰り返しの啓発、そして効果を検証し、次の啓発にいかす仕組みが重要、そんな活動が「当たり前」になっていることに感銘を受けた。高い子宮頸がん検診受診率、高い HPV ワクチン接種率には制度面でのサポートがあるとはいえ、改めて啓発の重要性を思い知らされた。

1980 年代終わりから子宮頸がん検診のプログラムが進められるとともに、啓発活動が積極的に展開されてきた。その結果、子宮頸がんによる死亡率が下がっている。ビクトリア州では、市民向けのセミナーやテレビを使ってのキャンペーンが繰り返し行われている。テレビによるキャンペーンを定期的に行っている Cancer Council Victoria によると、キャンペーンに効果があったのかどうか、市民へのアンケート等を通じて調査し、分析して次のキャンペーン

にいかしている。マスメディアは通じたキャンペーンの有効性を検証することの重要性がわかった。

D. 考察

有効性と安全性が確認された HPV ワクチンの接種普及を図るためには、国および地方自治体による積極的な安心安全情報の国民、医師会、地方自治体、マスコミへの提供、国民各層への具体的で有効なアプローチおよびコミュニケーションの方法の開発が望まれる。また、オーストラリアのように、HPV ワクチンの有効性、副反応発生状況、接種率を確実に把握するためのモニタリングプログラムのためのレジストリ開発が急務である。

E. 結論

HPV ワクチンの高い接種率達成のための要件としては、①接種費用の公費助成、②広い接種機会の創出、③HPV ワクチンと子宮頸がんに対する理解と啓発、などが挙げられる。そのためには、予防接種法の改正による HPV ワクチンのいわゆる「定期接種化」が望ましい。また、1 次予防と 2 次予防の推進により初めての予防できるがんである子宮頸がんに対しては、がん検診と HPV ワクチンを積極的に推進するための国家プロジェクトとしての「包括的子宮頸がん予防法」が論じられるべきものと考えられる。

アカデミアによる医学的科学的根拠に基づく政策提言、これを受けた国による政策決定と地方自治体への指導及びきめ細かな国民への啓発・教育・コミュニケーションが重要である。厚生労働省と文部科学省の境界を越えた共同作業も必要であろう。

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. **Konno R**, Dobbelaere KO, Godeaux OO, Tamura S, Yoshikawa H.: Immunogenicity, reactogenicity, and safety of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women: interim analysis of a phase II, double-blind, randomized controlled trial at month 7. *Int J Gynecol Cancer*. 19(5):905-11, 2009
2. Yamakawa H, Ariga H, Enomoto A, Netsu S, Suzuki Y, **Konno R**.: Meningeal dissemination from an

- ovarian carcinoma with effective response to intrathecal chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2009 14(5):447-51
3. **Konno R**, Sasagawa T, Fukuda T, Van Krieking G, Demarteau N. : Cost-effectiveness analysis of prophylactic cervical cancer vaccination in Japanese women. *Int J Gynecol Cancer.*;20(3):385-92., 2010.
 4. **Konno R**, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. : Efficacy of human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20 to 25 years: interim analysis of a phase 2 double-blind, randomized, controlled trial. *Int J Gynecol Cancer.*;20(3):404-10., 2010.
 5. **Konno R**, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. : Efficacy of Human Papillomavirus Type 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Japanese Women Aged 20 to 25 Years: Final Analysis of a Phase 2 Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Int J Gynecol Cancer.*;20(5):847-55., 2010.
 6. **Konno R**, Sagae S, Yoshikawa H, Basu PS, Hanley SJ, Tan JH, Shin HR. : Cervical Cancer Working Group report. *Jpn J Clin Oncol.*;40 Suppl 1:i44-50., 2010.
 7. Chan PK, Luk AC, Park JS, Smith-McCune KK, Palefsky JM, **Konno R**, Giovannelli L, Coutlée F, Hibbitts S, Chu TY, Settheetham-Ishida W, Picconi MA, Ferrera A, De Marco F, Woo YL, Raiol T, Piña-Sánchez P, Cheung JL, Bae JH, Chirenje MZ, Magure T, Moscicki AB, Fiander AN, Di Stefano R, Cheung TH, Yu MM, Tsui SK, Pim D, Banks L. : Identification of human papillomavirus type 58 lineages and the distribution worldwide. *J Infect Dis.*;203(11):1565-73., 2011
 8. **Konno R**, Tamura S, Dobbelaere K, Yoshikawa H. : Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. *Cancer Sci.*;102(4):877-82., 2011
 9. **今野 良**. 子宮頸がんの発生メカニズムと HPV ワクチン—Translational research でがん予防が可能に—. *日本性感染症学会誌* 20(1): 26-30, 2009
 10. Sharon Hanley, **今野 良**. 子宮頸がん予防と HPV ワクチン. *看護技術*, 55(14):39-43, 2009
 11. **今野 良**. 子宮頸がん予防 がん検診と HPV ワクチンにおける助産師の役割. *助産雑誌*, 63(8):706-711, 2009
 12. **今野 良**. 子宮頸がん予防—検診の精度向上のための細胞診報告様式改定と HPV ワクチン. *日本産科婦人科学会千葉地方部会会誌*, 3(1)1-4, 2009
 13. **今野 良**, 根津幸穂, 林 由梨, 河野哲也. ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の運用の実際と注意点. *病理と臨床*, 27(12)1130-1139, 2009
 14. **今野 良**. 報告の実際. 坂本穆彦(編), 子宮頸部細胞診ベセスダシステム運用の実際, 193-209, 2010. 医学書院
 15. **今野 良**. 子宮頸がんは原因が解明されているがん、だから、本当に予防が可能！市民のためのがん治療の会(編), *がん治療の今第 1 集*, 346-351, 2010
 16. **今野 良**. 子宮頸がん・ワクチン最新情報. *きょうの健康* 1月号, 94-97, 2010. 日本放送協会出版協会
 17. **今野 良**. 子宮頸がんの一次予防と二次予防の効率的な組み合わせ. *産婦人科の実際*, 59(4):553-558, 2010.
 18. **今野 良**. ヒトパピローマウイルス ワクチン. *臨床と微生物*, 37(3):247-253, 2010.
 19. Sharon Hanley, **今野 良**. HPV ワクチン—40 歳代女性を含む Catch-up vaccination. *産科と婦人科*, 77(9):1016-1022, 2010.

20. 今野 良, 根津幸穂, 河野哲也. 子宮頸部細胞診報告様式へのベセスダシステム提唱の背景と今日までの経緯. 臨床検査, 54(3):315-322, 2010
 21. 今野 良. HPV ワクチンと検診による子宮頸がん予防戦略. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌, 46(2)5-7, 2010
 22. 今野 良, Sharon Hanley. パピローマウイルスワクチンの使い方. 臨床とウイルス, 38(4):318-331, 2010
 23. 今野 良. ヒトパピローマウイルス. 岡部信彦(編), 小児感染症学 改訂第2版, 444-451, 2011. 診断と治療社
 24. 林 由梨, 満下淳地, 根津幸穂, 今野 良. ヒトパピローマウイルスワクチンによる子宮頸がん予防. 日本臨牀, 69(9):1594-1598, 2011. 日本臨牀社
 25. 今野 良, 林 由梨, 根津幸穂, 満下淳地. 諸外国における子宮頸がん検診. 臨床検査, 55(12):1391-1398, 2011. 医学書院
 26. 今野 良. 子宮頸がんワクチン ① 子宮頸がん予防のためのHPVワクチン. 産婦人科の実際, 60(7):1045-1054, 2011. 金原出版
 27. 今野 良. 子宮頸がんワクチン ② HPV ワクチンの開発から実際まで. 産婦人科の実際, 60(8):1213-1218, 2011. 金原出版
 28. 今野 良. 子宮頸がんワクチン ③ HPV ワクチン接種の実際における疑問解決. 産婦人科の実際, 60(9):1355-1360, 2011. 金原出版
 29. 今野 良. HPV ワクチン (子宮頸がん予防ワクチン). Office Gynecology のための婦人科腫瘍関連マニュアル, 29-37, 2011. 公益社団法人日本産科婦人科医会 がん部会 がん対策委員会
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. **Konno R.** : Status of cervical cancer screening and HPV vaccination in Japan. 20th Asia Pacific Cancer Conference, Japan, Nov. 12-14, 2009.
 2. **Konno, R.** [symposium] Efficacy, Immunogenicity and Safety of HPV-16/18 AS04 Adjuvanted Vaccine and Evaluation of Cost-Effectiveness in Japan. 1st Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology, Tokyo, Nov. 22, 2009.
 3. **Konno R.** Efficacy, immunogenicity and safety of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women; final analysis at month 24. EUROGIN 2010, Monaco, Feb.17-20, 2010
 4. **Konno R.** Efficacy, immunogenicity and safety of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women; final analysis at month 24. AOGIN 2010, India, March 26-28, 2010.
 5. **Konno R.** Lessons from success and failure from cervical cancer screening in Japan. AOGIN 2010, India, March 26-28, 2010.
 6. **Konno R.** Lessons from success and failure from cervical cancer prevention in Japan. The 14th Korea-Japan Joint Meeting for Gynecological Pathology, Japan, Sep. 11, 2010.
 7. **Konno R,** Fukuda T. Modeling an optimal programme of immunization and screening to reduce the lifetime risk of cervical cancer in Japanese women. 26th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop, Montreal, July 3-8, 2010.
 8. Hanley S and **Konno R** Predictors of HPV vaccine acceptability in Japanese mothers: maximizing the public health impact of HPV vaccination in Japan. 2011 WACC International Network Forum, Lisbon, May 8-9, 2011
 9. Hayashi Y, Shimizu Y, Netsu S, Hanley S, **Konno R.** High uptake HPV vaccination rates for adolescent girls after regional governmental funding in Shiki city, Japan. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2011, Lisbon, May 8-11,

- 2011.
10. Konno R. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in healthy Japanese women aged 20 to 25 years old enrolled in a clinical study. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia 2011, Lisbon, May 8-11, 2011
 11. Konishi H, Nakamura K and Konno R. The Japanese Expert Board for the Eradication of Cervical Cancer. 2011 WACC International Network Forum, Lisbon, May 8-9, 2011
 12. Konno R. HPV vaccination in women with current or past history of CIN. International Federation of Cervical pathology and Colposcopy, 14th World Congress Rio.Rio de Janeiro, Brazil, July 4-7, 2011
 13. 今野 良. 細胞診と HPV 検査を併用したがん検診による子宮頸がんの予防. 日本健診医学会第 37 回大会, 静岡, 2009 年 1 月 23 日.
 14. 今野 良. 検診の精度管理向上のための細胞診報告様式改定と HPV ワクチン. 日本産科婦人科学会千葉地方部会平成 20 年度冬期学術講演会, 千葉, 2009 年 1 月 31 日.
 15. 今野 良. 「ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式」の理解. 第 25 回日本臨床細胞学会岩手支部総会・集談会, 岩手, 2009 年 2 月 7 日
 16. 今野 良. 【特別講演】HPV ワクチンと検診による子宮頸癌予防戦略. 第 385 回日本産科婦人科学会神奈川地方部会, 横浜, 2009 年 3 月 14 日
 17. 今野 良. 子宮頸癌予防ワクチン (HPV-16/18AS04 アジュバント) の本邦における中間解析と臨床的意義. 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会, 京都, 2009 年 4 月 3 日
 18. 今野 良. 子宮頸がんの予防戦略—HPV ワクチンと検診—. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009 年 4 月 19 日.
 19. 今野 良. 【ワークショップ】HPV 検査は子宮頸部細胞診に置き換わるか?. 第 98 回日本病理学会総会, 京都, 2009 年 5 月 3 日
 20. 今野 良. 【教育講演】子宮頸がん検診—日本の成功と失敗から学ぶ—. 第 50 回日本臨床細胞学会総会, 東京, 2009 年 6 月 27 日
 21. 今野 良. 【共催講演】子宮頸癌予防の新しい展開—検診とワクチンをどう使うか—. 第 50 回日本臨床細胞学会総会, 東京, 2009 年 6 月 27 日.
 22. 今野 良. 【ワークショップ】ワクチン時代の子宮頸癌の予防と治療. 第 46 回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 新潟, 2009 年 7 月 11 日.
 23. 今野 良. 小児科医による外来での子宮頸がん予防. 第 19 回日本外来小児科学会年次集会, さいたま, 2009 年 8 月 29 日
 24. 今野 良. 女性のがん—子宮頸がん—. 第 50 回日本母性衛生学会学術集会, 横浜, 2009 年 9 月 11 日.
 25. 今野 良. 【international symposium】Disease burden of HPV infection and cervical cancer in Asia-Oceania. HPV 感染と子宮頸癌の disease burden. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009 年 10 月 3 日
 26. 今野 良. 【特別講演】子宮頸がんは検診とワクチンで予防できる. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会市民公開講座, 福岡, 2009 年 10 月 31 日.
 27. 今野 良. 【シンポジウム】HPV ワクチン時代における HPV 一次スクリーニング. 第 18 回日本婦人科がん検診学会総会・学術集会, 東京, 2009 年 11 月 14 日.
 28. 今野 良. 子宮頸がんは検診とワクチンで予防できる. 日本産科婦人科学会滋賀地方部会第 9 回市民公開講座, 滋賀, 2010 年 3 月 14 日.
 29. 今野 良. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in Japanese women aged 20-25 years: final analysis of a phase II double-blind, randomized controlled trial (Study HPV-032). 第 62 回日本産科婦人科学

- 会学術講演会，東京，2010年4月24日。
30. 今野 良. 【ワークショップ】子宮頸がん診療の大きな変化—治療から予防へ. 第99回日本病理学会総会，東京，2010年4月29日。
 31. 今野 良. HPVワクチン—ワクチンでがんを予防できる？. 第51回日本臨床細胞学会総会・春期大会 市民公開講座，横浜，2010年5月30日。
 32. 今野 良. 【シンポジウム】ベセスダシステム導入の意義の再確認. 第51回日本臨床細胞学会総会・春期大会，横浜，2010年5月31日。
 33. 今野 良. 【シンポジウム】子宮頸がんヒトパピローマウイルス. 第84回日本感染症学会学術講演会市民公開シンポジウム「感染症でおこるがん—がんの予防をめざして」，福井，2010年10月30日。
 34. 今野 良. 世界標準からみた子宮頸がん予防 HPV ワクチン接種の根拠と展望. 第19回日本婦人科がん検診学会，大阪，2010年11月14日。
 35. 今野 良. 日本における HPV ワクチン接種と検診プログラムによる子宮頸がん生涯リスク抑制のモデリング. 第14回日本ワクチン学会学術集会，東京，2010年12月11日～12日
 36. 今野 良. 【特別講演】HPV ワクチン時代の子宮頸がん検診. 第36回日本臨床細胞学会広島県支部学術集会，広島，2011年2月12日
 37. 今野 良. 子宮頸がん征圧をめざす専門家会議. 第50回日本婦人科腫瘍学会市民公開講座 子宮頸がんに立ち向かう，北海道，2011年7月21日
 38. 今野 良. 【ランチョンセミナー】子宮頸がん検診における HPV 検査の使い方. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会，大阪，2011年8月30日
 39. 林 由梨，今野 良，ハンリーシャロン，小西 宏. 自治体予算により高い接種率が得られた志木市の HPV ワクチンへの取り組み. 第70回日本癌学会学術総会，名古屋，2011年10月3～5日
 40. 今野 良. 【教育講演】HPV Update. 第50回日本臨床細胞学会秋期大会，東京，2011年10月22日
- 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

VIII. ロタウイルス

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）
ワクチン戦略による麻疹、およ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的研究

分担研究報告書

ヒトロタウイルスの経年的変異に関する研究

研究分担者 堤 裕幸 （所 属）札幌医科大学小児科
研究協力者 辰巳正純 （所 属）札幌医科大学小児科
長岡由修 （所 属）札幌医科大学小児科

研究要旨

札幌市にて経年的に採取されたヒトロタウイルスG1P[8]株のVP7遺伝子とNSP4遺伝子、およびG2P[4]株VP7遺伝子の変異を解析した。G1P[8]株VP7遺伝子の解析では3系統に分類することができた。系統II、IVが一定期間にのみ検出されたのに対し系統Iは広く多年度にわたり検出されたことから、系統Iが生存に有利な株であることが示された。G1P[8]株NSP4遺伝子の解析では内側に存在するNSP4蛋白は最外殻蛋白のVP7同様、抗原部位を中心に変異を起こしている事が確認された。G2P[4]株VP7遺伝子の解析では、ここ20年間に札幌市で検出されたG2P[4]株は系統樹解析ではすべて同じ系統に属し、G1P[8]株と比べて安定した株である事が示唆された。

A. 研究目的

ロタウイルスは毎年冬から春先にかけて流行する。ロタウイルスはその過程で遺伝子の変異・進化を繰り返していることが明らかになっているが、同一地区における長期間に亘る検討は見られていない。一方、ここにきて新しいロタウイルスワクチンが認可され、広く臨床使用されるようになってきた。その結果、ロタウイルスワクチンによる集団免疫 (herd immunity) が、ロタウイルス流行の様子や、ロタウイルスの血清型、遺伝子変異にどのような影響を与えるかの検討が重要な課題となってきた。しかし、それを探るためには、ロタウイルスワクチン導入以前の長期間に亘る、ロタウイルス野外株の血清型・遺伝子型の変異を解析することが重要である。今回、札幌市

において1987年から2010年までの23年間という長期間に分離されたロタウイルス血清型・遺伝子型を解析した。

B. 研究方法

1987～2010年の23年間に札幌市で収集した下痢症患者の便3,118検体。うち、迅速診断キット（イムノクロマト法）によりA群ロタ陽性と判明した550検体(17.6%)を使用した。検体は便または10%便懸濁液として-20℃で保存した。

10%便懸濁液からTRIzol試薬を用いて、RNAを抽出した後、RT-PCR法でG遺伝子型を規定するVP7、P遺伝子型を規定するVP4遺伝子を増幅し、各遺伝子型に特異的なプライマーを用いてnested PCRを行い、電気泳動パターンからG/P typeを決定した。そ

の中から G1P[8]株、G2P[4]株を抽出し、VP7、NSP4 遺伝子についてシーケンスを行い、遺伝子変異を解析するとともに、系統樹解析を行なった。

(倫理面への配慮)

急性胃腸炎で受診した患者の保護者より採便について同意を得てから検体を採取した。

C. 研究結果

① ロタウイルスの G1P[8]株 VP7 遺伝子は lineagec I～Vに分類されるが、札幌市で分離されたウイルスは I、II、IVの3系統に分類することができた。系統 II、IVが一定期間にのみ検出されたのに対し系統 Iは広く多年度にわたり検出された。このことから、系統 Iが長期の生存に有利な株であることが示された(図1)。

② 内側に存在する非構造蛋白の一つである NSP4 蛋白の解析では、最外殻蛋白の VP7 同様、抗原部位を中心に変異を起こしている事が確認された(図2)。

③ G2P[4]株 VP7 遺伝子の解析では23年間で8株の G2P[4]株が検出された。アミノ酸解析では9ヶ所のアミノ酸が異なり、うち7カ所が可変領域、中和部位に集中していた。系統樹解析では G2P[4]株はすべて同じ系統に属していた(図3)。

D. 考察 E. 結論

札幌市において経年的に採取されたロタウイルス G1P[8]株、G2P[4]株 VP7 遺伝子の解析ではそれぞれ抗原部位を中心に変異が確認された。また内側に存在する NSP4 遺伝子も抗原部位を中心に変異が確認されロタウイルスの遺伝的多様性が確認された。

2011年11月より日本でも1価ロタウイルスワクチン(RV1)が発売され、2012年春には5価ワクチン(RV5)が発売予定である。ワクチンが広く導入された後に、ロタウイルス野生株の血清型・遺伝子型がどのように変化していくかは、重要な研究課題である。本研究は、その分子疫学研究のためのバックグラウンドとなる基礎データを提供するものである。

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. Nakanishi K, Tatsumi M, Kinoshita-Numata K, Tsugawa T, Nakata S, Tsutsumi H. 2011. Full sequence analysis of the original Sapporo virus. *Microbiol Immunol.* 55(9):657-60.

2. Nagaoka Y, Tatsumi M, Tsutsumi H et al. 2012. Phylogenetic and computational structural analysis of VP7 gene of group A human rotavirus G1P[8] strains obtained in Sapporo, Japan from 1987 to 2000. *J Med Virol.* 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. 長岡由修、辰巳正純、堤裕幸 2010 札幌市ロタウイルス G1P[8]株 VP7 遺伝子の分子系統解析(第58回日本ウイルス学会学術集会 徳島県 徳島市 2010.11.7~11.9) (例) 演者名. 発表年. 発表演題名. (学会名, 開催場所, 開催時期)

2. 辰巳正純、長岡由修、堤裕幸 2011年札幌市におけるヒトロタウイルス G2P[4]株 VP7 遺伝子の解析(第52回日本臨床ウイルス学会、三重県 津市 2011.6.11~12)

3. Tatsumi M, Nagaoka Y, Tsutsumi H. 2011 Sequence analysis of the VP7 gene of human rotavirus G2P[4] isolated in Sapporo city, Japan during 1987-2010. (IUMS2011 札幌市 2011.9.11~9.16)

4. 辰巳正純 2011年 ロタウイルス感染症の現状と対策(第36回東日本小児科学会、茨城県 つくば市 2011.10.20)

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

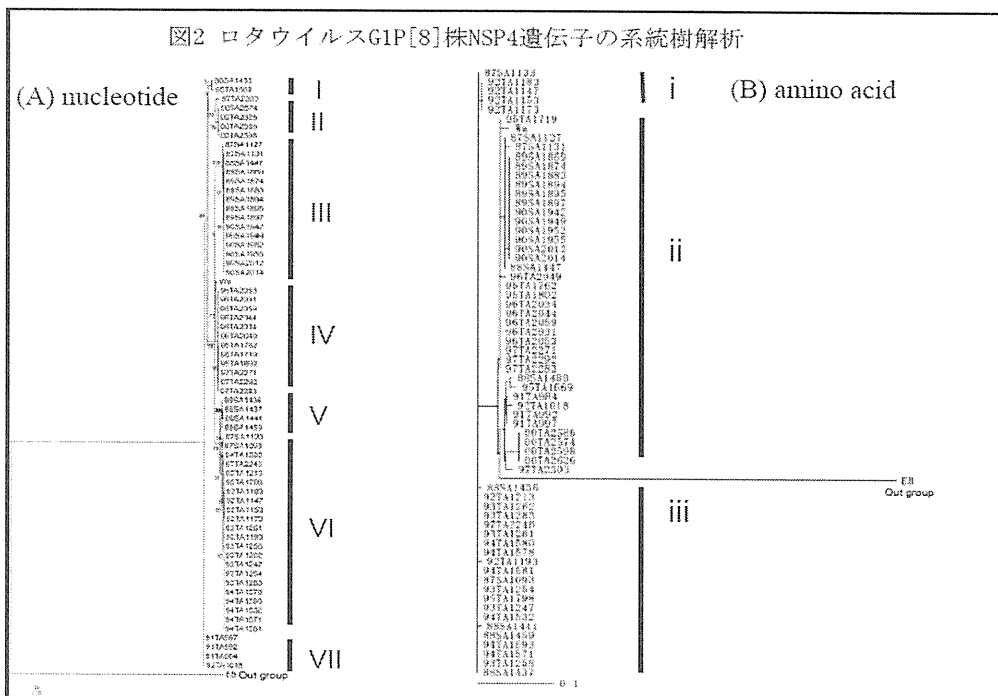
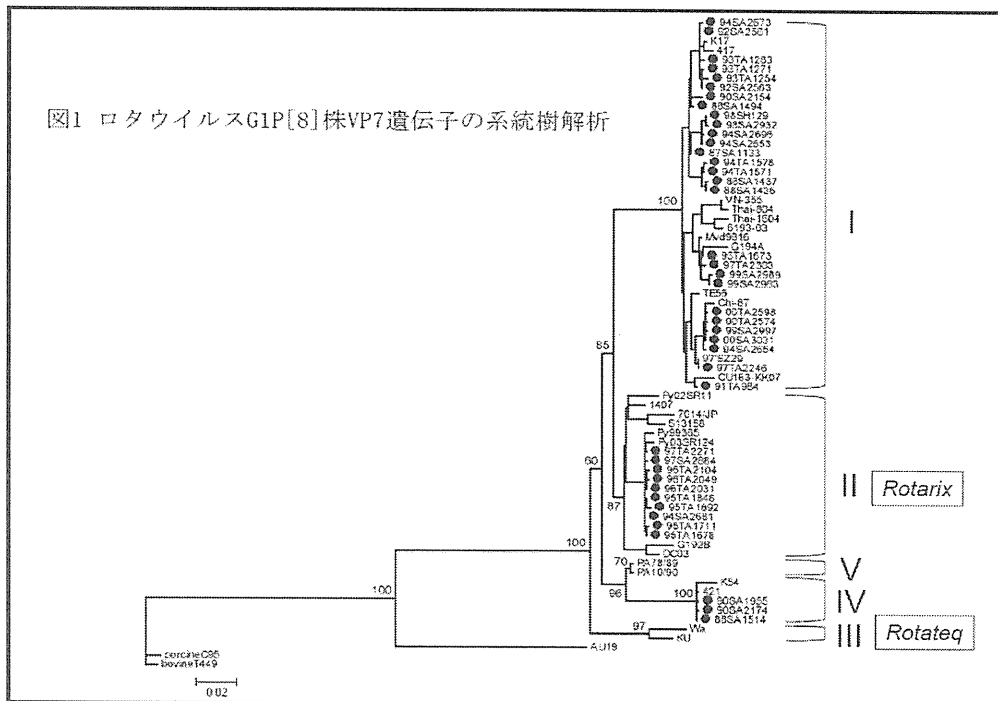


図3 ロタウイルスG2P[4]株VP7遺伝子の系統樹解析

