

2. AIDS などの免疫不全個体, 移植レシピエント, 癌化学療法や造血幹細胞移植時における免疫抑制剤使用時における初感染, 回帰感染, 再感染

CMV 肺炎, CMV 胃腸炎, CMV 肝炎, CMV 網膜炎, CMV 脳炎・横断性脊髄炎・神経障害, CMV 膀胱炎, CMV 腎症, CMV 睪炎などの病態がある。移植医療における CMV 感染症の好発時期は, 移植後 3~12 週とされているが, 最近は移植後 100 日以降の, 遅発 CMV 感染症が増加している。移植医療において CMV 感染および CMV 感染症のリスク因子として患者・ドナーの CMV 抗体陽性・陰性が重要である。患者が CMV 抗体陽性の場合, CMV 抗体陰性の場合と比較してリスク因子となる。ただし, 患者が CMV 抗体陽性の場合のドナーの抗体陽性・陰性のリスクにおける影響については一定の見解が得られていない。患者が陰性, ドナー陽性は高リスクである。患者・ドナーともに CMV 抗体が陰性の場合, 低リスク群となる²⁾。

〔VI〕CMV に対するワクチン

CMV は前述したように免疫健全な状態では無症候性で宿主内に潜伏するが, この状態を維持するためには宿主免疫が重要となる。自然免疫は感染直後から反応する重要な生体防御であるとともに, 効率良く適応免疫を誘導する。マウス CMV では樹状細胞・マクロファージの Toll-like レセプター (TLR9, TLR3) がウイルスを検知して INF α / β が産生され, NK 細胞を活性化する。ヒトでは TLR2 と gB/gH の相互作用が炎症性サイトカインを誘導する¹³⁾。液性免疫では中和抗体がウイルス伝播と臓器障害の抑制において重要となる。ヒトの血中の中和抗体の半分以上は gB に対する抗体である。gH, gL, gO はエンベロープ上でヘテロトリマーを形成している。gH に対する抗体は, 補体非依存性中和抗体をもっており, この抗体はウイルスの細胞間伝播を阻止できる¹⁴⁾。細胞性免疫では CMV 特異的な CD8+ および CD4+T 細胞, さらに $\gamma\delta$ T 細胞が関与する。これらの細胞が常にウイルス増殖を抑制することで CMV 感染のまま顕在化せず, 潜伏持続状態が維持される¹³⁾。

CMV に対するワクチンはこれら宿主免疫を安全に効率よく誘導できることが必要となる。

CMV 感染において先天性感染が初感染によるため, ワクチンが唯一かつ有効な防御方法であるとの認識から開発が進められてきた。さらに近年の移植医療の進歩と先進国における若年者の CMV 抗体保有率の低下に伴い感染予防も含めた観点からワクチンに対する期待が高まっている。

CMV に感受性を有する培養細胞はヒト線維芽細胞のみという強い種族特異性細胞感染と動物界に存在するそれぞれの CMV もそれぞれの種族特異性をもち, CMV はお互いに交差免疫性を示さないこと, CMV が細胞から細胞へという感染形式をもち, 培養液中に遊離したウイルスが少ないことなどがワクチン開発のうえで問題となっていた¹⁵⁾。弱毒生ワクチンとして実験室株である AD169 株, Towne 株などが使用されてきた。AD169 株の投与により CMV に対する特異的抗体は産生されたものの, その抗体の感染防御能の問題やワクチン株の潜伏持続感染などに関する問題が提起された¹⁶⁾。その後, Towne 株を継代培養したものがほかの多くの分離株と交差反応を示すことや, 実験動物に対する病原性が低いことなどからいくつかの施設で使用が試みられた。腎移植患者において CMV 抗体陰性患者に Towne ワクチンを接種することによって重症な症候性 CMV 感染症が有意に抑制された報告があるが¹⁷⁾, 先天性感染症に対しての有効性は示されていなかった。生ワクチンは中和抗体のみならず, 細胞性免疫も可能であるが, 免疫獲得のスピードが遅いことや, 獲得した免疫が速やかに衰退する点が問題とされており, Towne 株で欠損しているいくつかの遺伝子をより免疫原性の強い Toledo 株から導入する試みがなされている¹⁸⁾。一方で生ワクチンによる毒性を含めた副作用の軽減のためサブユニットワクチンの開発が進んでいる。サブユニットワクチンではワクチン抗原の免疫原性が低いことが知られており, ワクチン抗原にアジュバントを加え, より効果的な免疫誘導を期待している。先天性感染症に対してのワクチンとして gB/MF59 アジュバントワクチンの臨床試験が進んでいる。MF59 はオイル・エマルジョン型のアジュ

表 1 CMV ワクチン

1. 臨床応用されたワクチン
Live virus vaccines
AD169 vaccine
Towne vaccine
Towne/Toledo “chimeric” vaccines
Subunit vaccines
gB/MF59 adjuvant
gB/canarypox-vectored vaccine
pp65 (UL83)/canarypox-vectored vaccine
gB/pp65/IE1 trivalent DNA vaccine
gB/pp65 bivalent DNA vaccine
gB/pp65/IE1 alphavirus replicon vaccine
2. 前臨床段階, 研究中のワクチン戦略
gM/gN (gcII complex)
gH/gL/gO (gcIII complex)
Nonstructural genes/novel CTL targets
Prime-boost strategy
Bacterial artificial chromosomes
Peptide vaccines
Dense body vaccines

(文献 21 より引用)

バントでヒトの肝臓にも存在しコレステロールの前駆体であるステロイドホルモンの合成中間オイルであるスクアレンをベースとしている。MF59のアジュバント活性の作用機序は抗原提示細胞に取り込まれやすくし、MHC class II (major histocompatibility complex : MHC) の発現を高めると考えられている¹⁹⁾。この gB/MF59 アジュバントワクチン投与群ではプラセボ投与群に比べて、42か月の全フォローアップ期間にわたって未感染の状態を維持している割合が有意に高く、最終的な CMV 感染率は試験ワクチン投与群の 8% (18 例) に対し、プラセボ投与群では 14% (31 例) であった。この結果を 100 人/年で換算すると、ワクチンによって CMV 感染率が 50% 低下することがわかった²⁰⁾。今後の大規模な試験での検討により、有効性の証明が期待されている。造血幹細胞移植患者および臓器移植患者に対するワクチンとして、gB/pp65 を発現する二つのプラスミド DNA を主成分とする DNA ワクチンが米国における第 II 相臨床試験において造血幹細胞移植時のサイトメガロウイルス血症の発生率を有意に抑制したとして希少疾病用医薬品指定を受けた。このワクチン「Trans Vax™」は米国のバイカル社 (Vical Incor-

porated) が開発したものであり、2011 年 7 月 15 日アステラス製薬が全世界における開発・商業化に関する独占的ライセンス契約を締結したと公表した。

さらに前臨床段階で検討されているワクチンに gM/gN を主成分とした DNA ワクチン、gH/gL/gO を主成分としたワクチンがあり、これらは中和抗体の誘導を期待して研究が進められている。CMV DNA polymerase (UL54), helicase (UL105) を用いたワクチンでは細胞性免疫を誘導するワクチンとして研究が進められている。DNA ワクチンを組み合わせ、一方を prime 用に一方を booster 用に用いる方法の検討、細菌人工染色体を用いたワクチン、ペプチドワクチン、CMV 感染に伴って細胞から産生される非感染性の構造物である Dense body を用いたワクチンなどの研究もなされている。表 1 に現在開発中のワクチンを含めた CMV ワクチンを示す²¹⁾。

【VII】おわりに

産科、小児科領域において先天性 CMV 感染症は克服すべき大きな課題であった。耳鼻咽喉科医にとって先天性 CMV 感染が聴覚障害をきたす主な原因であることが判明し、先天性 CMV 感染に対する意識が高まってきている。さらに、移植医療の進歩とともに CMV 感染対策が重要となっている。このようななかで有効なワクチンの開発は CMV 感染症に対する根幹的な治療法として期待される。

文献

- 1) Crough T, et al : Immunobiology of human cytomegalovirus : from bench to bedside. *Clini Microbiolo Rev* 22 : 76-98, 2008
- 2) 日本造血細胞移植学会 : 造血細胞移植ガイドライン. サイトメガロウイルス感染症 第 2 版. 日本造血細胞移植学会, 名古屋, 2011, p4
- 3) 丸山有子・他 : サイトメガロウイルス胎内感染の子後予測と周産期管理. *周産期新生児誌* 42 : 792-797, 2006
- 4) 森内昌子 : 3. 期待されているこれからのワクチン
2) ヘルペス・サイトメガロウイルス. *臨床検査* 54 : 1400-1405, 2010
- 5) Numazaki K, et al : Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis* 4 : 22, 2004
- 6) 千場 勉 : 妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下. *日本臨床* 56 : 193-196, 1998

- 7) Mocarshi ES, et al : Cytomegalovirus and their replication. *In* : Fields Virology, 4th ed. eds by Knipe DM, et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp2629-2673,
- 8) The T-H, et al : Cytomegalovirus antigenemia. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 7) : 734-744, 1990
- 9) Slobedman B, et al : Quantitative analysis of latent human cytomegalovirus. *J Virol* 73 : 4806-4812, 1999
- 10) Tsutsui Y, et al : Neuropathogenesis of cytomegalovirus infection : indication of the mechanisms using mouse models. *Rev Med Virol* 15 : 327-345, 2005
- 11) Morton CC, et al : Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 354 : 2151-2164, 2006
- 12) Ogawa H, et al : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *JID* 195 : 782-787, 2007
- 13) 小杉伊三夫 : 3, サイトメガロウイルス. *ウイルス* 60 : 209-220, 2010
- 14) Liu B, et al : Human cytomegalovirus contains a tegument protein that enhances transcription from promoters with upstream ATF and AP-1 cis-acting elements. *J Virol* 66 : 4434-4444, 1992
- 15) 沼崎 啓・他 : IV開発中の新しいワクチンの情報, サイトメガロウイルスワクチン. *小児科臨床* 43 : 188-195, 1990
- 16) Elek SD, et al : Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1 (7845) : 1-5, 1974
- 17) Friedman AD, et al : Detection of antibody to cytomegalovirus early antigen in vaccinated, normal volunteers and renal transplant candidates. *J Infect Dis* 146 : 255-259, 1982
- 18) Kemble G, et al : Defined large-scale alterations of the human cytomegalovirus genome constructed by cotransfection of overlapping cosmids. *J Virol* 70 : 2044-2048, 1996
- 19) 中山哲夫 : アジュバントの種類と作用機序. *インフルエンザ* 10 : 23-29, 2009
- 20) Pass RF, et al : Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360 : 1191-1199, 2009
- 21) Cheeran MCJ, et al : Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection : Disease Mechanisms and Prospects for intervention. *Clinical Microbiology Reviews*, 99-126, 2009

