

Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neuman G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y.

Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature* 501, 551-555, 2013

- 2) Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T. Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam. *Mod Pathol.* 26, 357-369, 2013

- 3) Niikura K, Matsunaga T, Suzuki T, Kobayashi S, Yamaguchi H, Orba Y, Kawaguchi A, Hasegawa H, Kajino K, Ninomiya T, Ijiri K, Sawa H. Gold nanoparticles as a vaccine platform: influence of size and shape on immunological responses in vitro and in vivo. *ACS Nano*. 2013 May 28;7(5):3926-38.

2. 学会発表

永田典代、岩田奈織子、鈴木忠樹、佐藤由子、中島典子、片野晴隆、長谷川秀樹：脳炎・髄膜炎関連ウイルスの病理学的検索のための参照標本の作製と抗体の検討。第102回日本病理学会（札幌）2013年4月

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 神経細胞分類のための神経マーカーを用いた免疫組織化学法による検討
(ホルマリン固定パラフィン包埋切片)

抗体	コード番号	クローン	由来	標的細胞	カニクイザ ル	マーモセット	マウス
b3tublin	MAB1637	TU-20	マウス	神経細胞	+	+	+
b3tublin	#4466	TU-20	マウス	神経細胞	-	-	+
Calbindin D28k	Ab25085		ウサギ	神経細胞、 プルキンエ細 胞	+	+	+
MAP2	Ab5392		ニワトリ	神経細胞	+	+	+
MAP2	MAB3418	AP-20	マウス	神経細胞	+	+	+
NeuN	MAB377	A60	マウス	神経細胞	-	+	-
Musashi-1	D270-3	14H1	ラット	神経幹細胞、 前駆細胞	-	-	+
Prominin-1	130-092-442		マウス	神経幹細胞	-	-	-
Vimentin	Ab8978	RV202	マウス	非上皮細胞、 間葉系細胞、 神経幹細胞	+	+	-
BLBP	Ab131137	AT1D1	マウス	発育脳 放射状グリア	+	+	+
GFAP	MAB360	GA5	マウス	アストロサイ ト	+	+	+
GFAP	Ab10062	GF5	マウス	アストロサイ ト	+	+	-
GLAST	130-022-958	ACSA-1	マウス	アストロサイ ト	+	+	+
Myelin CNPase	SMI-91R	SMI91	マウス	オリゴデンド ロサイト	+	+	+
Iba 1	019-19741		ウサギ	ミクログリア、 マクロファー ジ	+	+	+
GSL I, BSL I	B-1105	レクチン	バンディラマメ	ミクログリア	-	+	-
Macrophage	Ab22506	MAC387	マウス	マクロファー ジ	+	+	-
Keratin	MAB1611	AE3	マウス	2型ケラチン	+	+	+

MAP2, microtubule associated protein-2; NeuN, neuronal Nuclei; BLBP, ; GFAP, glial fibrillary acidic protein; GLAST, ; Myelin CNPase, myelin 2,'3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase; Iba 1, ionized calcium binding adapter molecule 1 ; GSL I, BSL I, Biotinylated Griffonia (Bandeiraea) Simplicifolia Lectin I

分担研究報告書

ムンプスウイルス動物モデルに関する基盤的研究

研究分担者：網 康至（国立感染症研究所 動物管理室 主任研究官）

研究協力者：須崎百合子（国立感染症研究所 動物管理室）

木所 稔（国立感染症研究所 ウイルス第三部）

加藤大志（国立感染症研究所 ウイルス第三部）

研究要旨 ムンプスウイルスに対して高感受性の実験動物であるコモンマーモセットにワクチン株である Jeryl Lynn 株を 12~650PFU 接種し、その病態について臨床血液学的に解析を行った。接種した全ての個体は、臨床症状を呈すること無く、白血球数、リンパ球数に変動は認められなかった。一部の個体で、接種後 1~2 週に血中 LDH の上昇が観察された。これは、副反応としての髄膜炎の発症率が極めて低いワクチン株の、コモンマーモセットへの感染における一つの性状であると考えられる。

A. 研究目的

有効で安全な生ワクチンの開発には、ヒトにおける感染を外挿できるモデル動物が必要であり、そのためには、感受性を限りなくヒトと同じくする実験動物が必要である。ムンプスウイルスでは、コモンマーモセットが有用な実験動物として知られているが、現状では、モデル動物としての実用性を評価するに足る情報は不足している。

種々のムンプスウイルスをコモンマーモセットに感染させ、その感染動態について臨床血液学的に解析を行い、ウイルス病原性の評価に必要な基礎的な指標を検討するとともに、比較的副反応が少ないと言われている Jeryl Lynn 株をマーモセットへの接種時におけるそれらの値の変動を取得することを目的とする。

B. 研究方法

約 1 歳齢、♂のコモンマーモセット（*Callithrix jacchus*）（日本クレア）（EDM:C.Marmoset(Jic)）6 頭に、ムンプスウイルスワクチン株である Jeryl Lynn 株を、12

PFU（動物番号 5178、5180）、68 PFU（動物番号 5179、5182）、650 PFU（動物番号 5181、5183）をそれぞれ 2 頭に皮下接種し、臨床観察を行うとともに、麻酔下で経時的に大腿静脈より採血を行った。EDTA 処理血液は、自動血球計算器（日本光電）を用いて赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビンを測定した。また、血液塗沫標本作製し、通常の方法に従って、Wright-Giemsa 染色を行い、白血球の分画についてその百分率を求めた。得られた血漿中の、LDH（乳酸脱水素酵素）、アミラーゼを生化学自動分析装置（富士ドライケム）を用いて測定した。

（倫理面への配慮）

本実験は、国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

接種後、全ての個体で食欲、体温、活動性などに有意な変化は認められなかった（木所報告書参照）。また、接種後の白血球数、リンパ球数の推移を経時的に測定したところ、全

ての接種群において、有意な変動は認められなかった（図1-1,2）。

血漿中の LDH（乳酸脱水素酵素）は、68 PFU 接種群の 1 頭（5179）において、接種後 14 日、650 PFU 接種群の 1 頭（5183）において接種後 7 日に有意な上昇が観察された。他の個体では、有意な変動は観察期間の間に認められなかった（図2）。

LDH の上昇の認められた 2 個体について、血漿中のアミラーゼを LDH 上昇の前後について測定したが、有意な上昇は認められなかった（図3）。

D. 考察

これまでコモンマーモセットがムンプスウイルスに対して高い感受性を示すことは知られていたが、主としてワクチン株の副反応である髄膜炎について、ワクチン株がその病原性を示すか否かを評価する手段として、脳内接種あるいは脊髄内接種後の中枢神経における病理組織学的な変化を主体として解析するために用いられてきた。残念ながら、これらの方法では、ワクチン株-ワクチン株間あるいは野外分離株-ワクチン株間の髄膜炎発症率の差を評価することが出来ていない。

標的組織である脳に直接接種した場合にも、それに対するウイルス感染に株間で差がないものとすれば、脳内への侵入し易さに差があるものと考えられるが、それを規定する要因についても、現在のところ不明である。感受性動物を用いて、ヒトにおける自然感染の部位あるいはワクチン接種部位への接種による感染での病態の解析は、ウイルス株間のそのような差を評価できる可能性があるものと考えられる。病態の解析には、臨床血液学的、ウイルス学的解析を詳細に行うことが求められる。

今回副反応としての髄膜炎の発症が比較的少ないワクチン株と考えられている Jeryl

Lynn 株を皮下接種したコモンマーモセット個体について臨床血液学的解析を行った。一般にウイルス感染で認められる末梢血リンパ球数の減少は、全ての個体で観察されなかった。全ての個体で末梢血単核球中にウイルス遺伝子を検出している（木所報告書）ことから、ウイルス血症であっても、リンパ球減少を生じないことが、ワクチン株の弱毒性を示す結果と考えられる。しかし、2 個体において血中 LDH の上昇が、接種用量に応じて、高用量では早期に、1～2 週後に観察された。コモンマーモセットにおけるウイルスの標的臓器が、ヒトと同様であると仮定すると、上部気道、唾液腺、膵臓、生殖器と考えられる。今回測定した LDH に臓器特異性は無く、非特異的な組織の変性、壊死に伴い上昇するものと考えられるが、一方、接種用量により検出される時期に差があること、また、感染時にヒトで認められる唾液腺炎に伴い認められるアミラーゼの上昇が認められないことから、本例では、局所リンパ節におけるウイルス増殖の比較的高い個体で、血中の LDH 上昇を示したものと考えられる。

今回得られた結果は、コモンマーモセットを用いたムンプスウイルスの病原性評価の基礎となると考えられる。今後、他のワクチン株あるいは野外分離株等の接種実験で得られる結果および、各株間のウイルス学的性状の比較により、病原性を規定するウイルス遺伝子を含めた要因について解析することが可能となることが期待される。また、その結果は、有効で安全なワクチンの開発に、時間的、経済的極めて有用な情報を提供することになるものと考えられる。

E. 結論

コモンマーモセットに Jeryl Lynn 株 $10 \sim 10^3$ PFU 接種した時、臨床症状を呈すること無く、白血球数、リンパ球数に変動は認めら

れなかったが、接種用量により接種後1～2週に、個体により血中LDHの上昇が観察された。これは、副反応としての髄膜炎の発症率が極めて低いワクチン株の性状であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

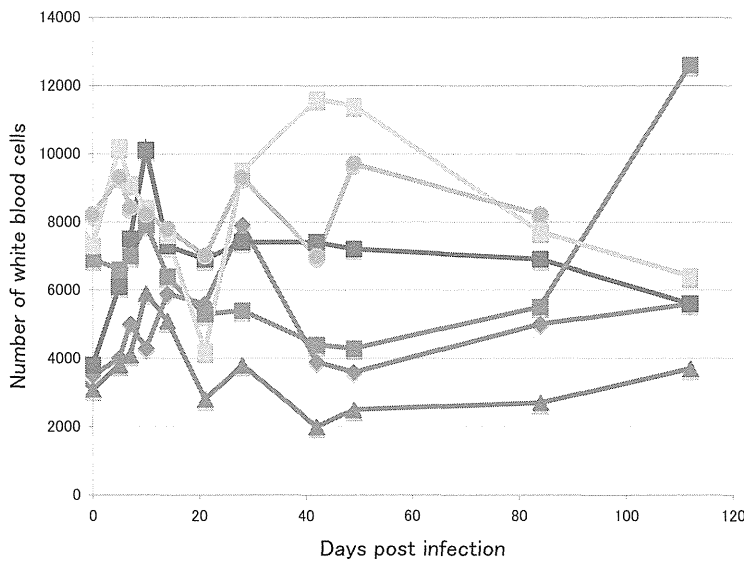


図1-1 白血球数の変動

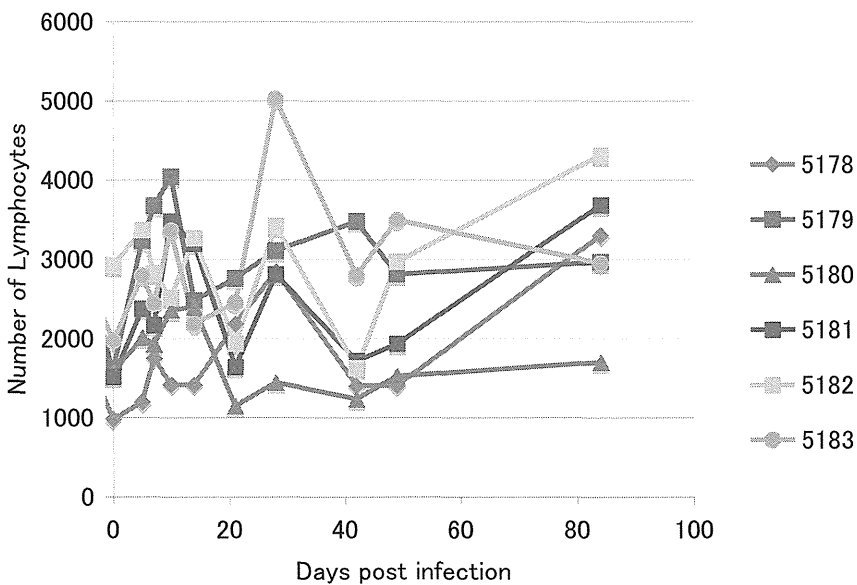


図1-2 末梢血中のリンパ球数変動

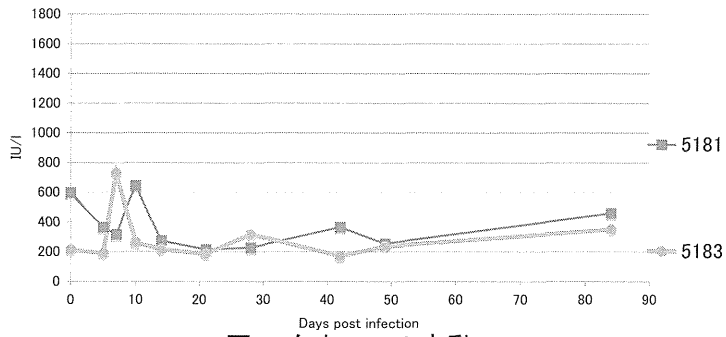
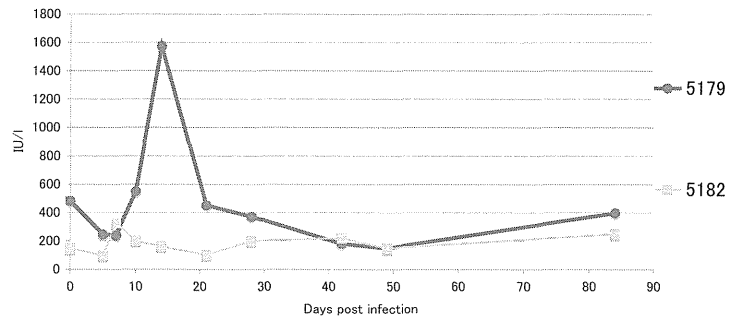
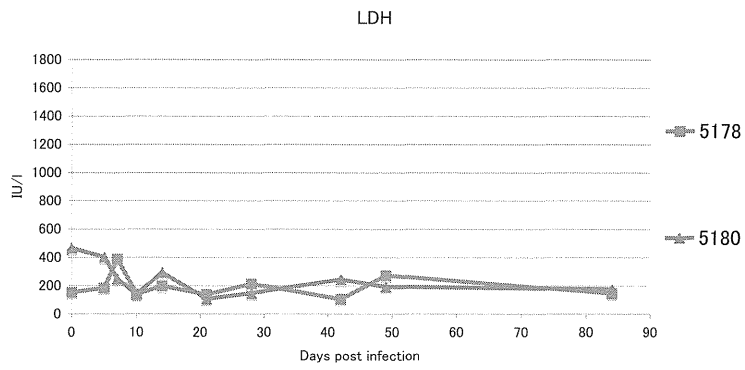


図2 血中LDHの変動

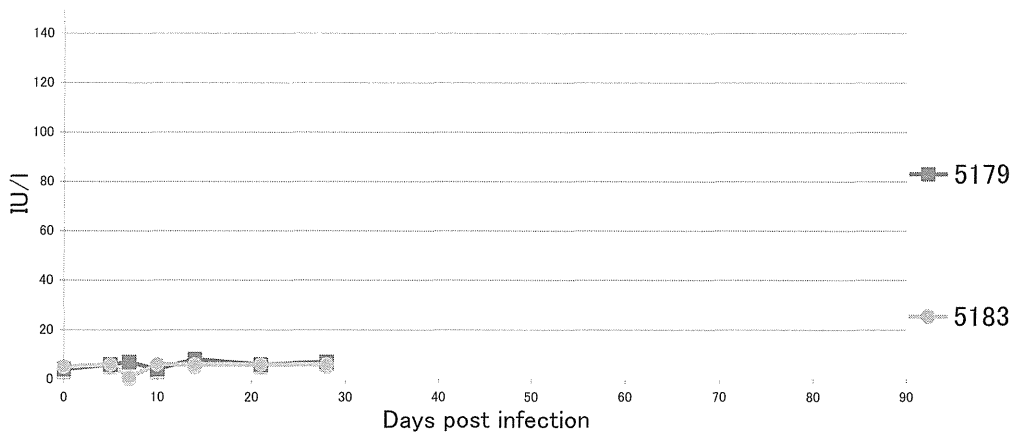


図3 LDH値の変動が認められた個体の血中アミラーゼの変動

新規ワクチン開発のための基盤的研究

研究分担者：加藤 大志（国立感染症研究所ウイルス第三部 研究員）

研究要旨 おたふくかぜワクチンの定期接種化に向けた取り組みがある中で、現行の国産おたふくかぜ生ワクチンは、ワクチン接種後に起こる無菌性髄膜炎の問題を抱えている。この問題の解決策の一つとして、原因ウイルスであるムンプスウイルス(MuV)の神経病原性発現機構を明らかにし、その分子メカニズムに基づいた弱毒候補株を遺伝子組換えによって作出することを考案した。本研究ではそのために必要な MuV の遺伝子操作系の確立を行った。MuV の神経病原株である Odate 株の全ゲノムをクローニングし、ヘルパープラスミドと共に細胞に導入することで、組換え MuV rOdate を作出した。rOdate はラットの脳内において親株である Odate 株と同等な増殖を示し、さらに感染ラットに対して神経病原性を示した。

A. 研究目的

平成 25 年の第 3 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会基本方針部会において、おたふくかぜワクチンの定期接種化に向けた議論が行われた。現行の国産ワクチンはワクチン接種後の副反応として無菌性髄膜炎の問題が挙げられている。一方、海外で使用されているワクチン株 Jeryl-lynn 株は国産ワクチンに比べて高い安全性を持つが、近年ワクチン接種群のアウトブレイクが報告されており、その免疫原性には疑問が挙げられている (Vaccine, 2006, 26: 3601-3607; Vaccine, 2011, 29: 3883-3887)。このような背景からおたふくかぜワクチンの定期接種化に向けて、より有効で安全性の高い新規ワクチン株の開発が求められるが、従来の方法では新たなワクチン候補株の作出は困難であると予想される。

おたふくかぜワクチンを開発する上で

問題となるのはワクチン接種後の起こる無菌性髄膜炎であるが、原因ウイルスであるムンプスウイルス (Mumps virus: MuV) の神経病原性発現機構についてはまだ明らかになっていない。そこで、本研究では MuV の神経病原性発現機構を明らかにし、その分子メカニズムに基づいて遺伝子組換えによるおたふくかぜワクチン候補株の開発を目的とした。本年度は MuV の神経病原性を評価できる遺伝子操作系の確立を行った。

B. 研究方法

ムンプスウイルスの神経病原発現機構を明らかにするために、髄膜炎患者より分離された MuV の神経病原株 Odate 株 (Microbiol. Immunol., 1996, 40: 271-275) の遺伝子操作系の確立を行った。まず Odate 株感染マーマーセットの脳より RNA を抽出し、RT-PCR によって Odate

株の全ゲノム cDNA を pBluescript ベクターにクローニングした(pMuV-Odate)。

得られたプラスミド pMuV-Odate を MuV の N, P および L タンパク質発現ベクター(pCR-N, pCR-P および pCR-L)と共に T7 ポリメラーゼを恒常的に発現する BHK/T7-9 細胞(岐阜大学・伊藤直人博士より分与)に導入した。導入 48 時間後に、BHK/T7-9 細胞を継代した。その際に、等量の Vero 細胞を加え共培養を行った。CPE が Vero 細胞に観察されたら、培養上清を回収し、cDNA 由来 MuV Odate 株(rOdate)とした。

rOdate 株の神経病原性の確認するために、乳のみラットを用いた感染実験を行った。生後 24 時間以内のラットに rOdate を 10^2 PFU/head で脳内接種した。一ヶ月後に、MRI を用いて感染ラットの脳室拡張を観察し、神経病原性の評価を行った。神経病原性の評価は MRI によって得られた矢状断面像より、大脳に占める脳室拡張面積の割合を Neurovirulence test (NVT)スコアとして算出した。またウイルス接種 72 時間後に一部のラットを解剖

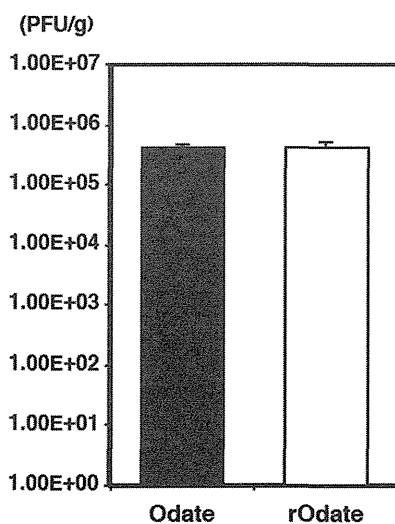


図2 感染 72 時間後のラット脳内における感染性ウイルス力価

し、脳内におけるウイルス RNA 量および感染性ウイルス力価を測定した。親株である Odate 株を対照株として用いた。

(倫理面への配慮)

ラットを用いた感染実験は国立感染症研究所・動物実験委員会の承認を得て実施した。(実験課題名: ムンプスウイルスに神経病原性発現機構の解析、承認番号: 113140)

C. 研究結果

1) 組換え MuV rOdate 株の作出

pMuV-Odate および pCR-N, -P, および-L プラスミドを BHK/T7-9 細胞に導入

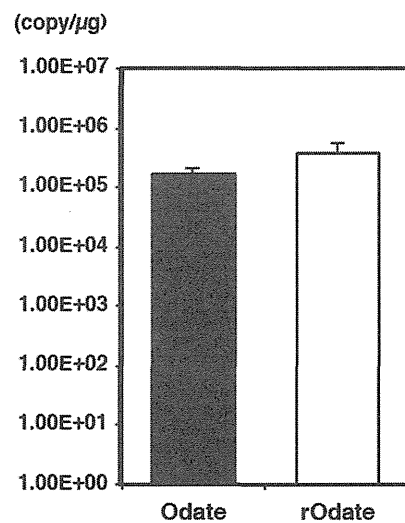


図1 感染 72 時間後のラット脳内におけるウイルス RNA 量

した。導入 48 時間後に継代し、Vero 細胞と共培養したところ、継代 3~4 日後に多核巨細胞を主徴とする CPE が観察された。

2) rOdate 株の神経病原性の解析

感染 72 時間後のラット脳内におけるウイルス RNA 量をリアルタイム PCR を用いて測定したところ、rOdate のウイルス RNA は親株 Odate とほぼ同等の 3.74×10^5 copy/μg であった(図 1)。

また感染性ウイルス力価も同様に 4.15×10^5 PFU/g であり、Odate 株とほぼ同等であった(図 2)。

感染一ヶ月後に脳室拡張を MRI を用いて評価したところ、親株 Odate 株を接種したラットは重度の脳室拡張が観察され(図 3A)、NVT スコアは 32.9% であった(図 3B)。一方、rOdate 接種ラットにおいては親株 Odate と同様に脳室拡張が観察されたが、NVT スコアは Odate 接種ラットに比べて低かった(24.6%)。

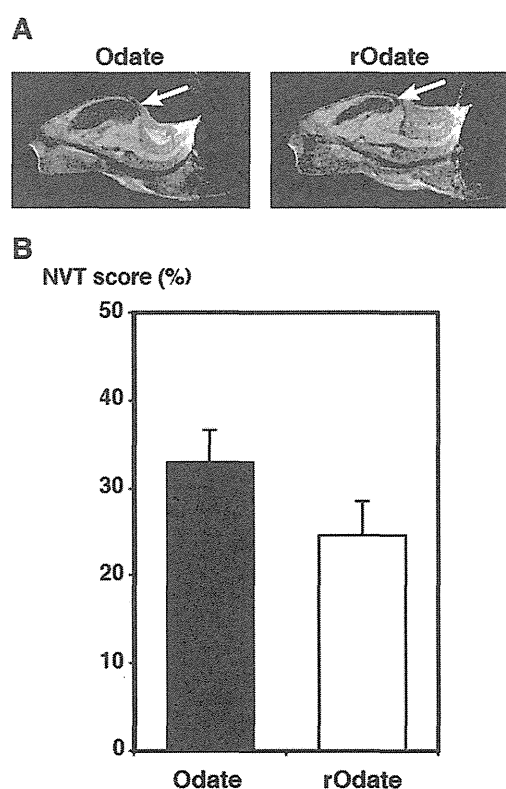


図 3 感染 1 ヶ月後の脳室拡張
A. MRI 画像 (矢状断面) (白矢印: 脳室拡張を示す)
B. Neurovirulence test score

D. 考察

本研究において MuV Odate 株の遺伝子操作系を確立した。Odate 株は髄膜炎患者より分離され、ラットやマーマセツトを用いた感染実験においてその神経病原性が確認されている MuV の神経病原

株である (J. Med. Virol., 2002, 66:115-122; J. Clin. Microbiol., 2011, 49: 1917-1925)。本研究で作出された組換え MuV rOdate の NVT スコアは親株である Odate 株に比べて、若干低いものであったが、これまでに報告されている非神経病原株に比べて高いものであった。さらに、ラットの脳内における増殖能も Odate 株とほぼ同等であることから、rOdate は Odate 株の神経病原性を保持しており、MuV の神経病原性を評価することが可能な遺伝子操作系であると考えられた。

E. 結論

本研究において MuV の神経病原性を評価できる遺伝子操作系を確立することができた。今後 MuV の神経病原発現機構を明らかにし、より安全なおたふくかぜワクチンの開発を行う上でこの MuV 遺伝子操作系は有用なツールになると期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagata S, Maedera T, Nagata N, Kidokoro M, Takeuchi K, Kuranaga M, Takeda M, Kato A	Comparison of the live attenuated mumps vaccine (Miyahara Strain) with its parent in preadapted position of attenuation process.	J Vac Immun	In press		2014
Sato H, Jing C, Isshiki M, Matsuo K, Kidokoro M, Takamura S, Zhang X, Ohashi T, Shida H	Immunogenicity and safety of the vaccinia virus LC16m8Δ vector expressing SIV Gag under a strong or moderate promoter in a recombinant BCG.	Vaccine	31	3549-3557	2013
木所稔、竹田誠	ムンプスウイルスの新たな分類基準と国内流行状況	病原微生物検出情報	34(8)	224-225	2013
庵原俊昭	ムンプス	小児科	54	1753-1760	2013
庵原俊昭	ワクチンによる医療従事者の麻疹・風疹・ムンプス・水痘・インフルエンザ感染予防対策	医療	67(5)	206-209	2013
庵原俊昭	ムンプスウイルス感染症：流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）	日本臨牀	24	s459-s462	2013
庵原俊昭、落合 仁	ムンプスワクチンの有効性と安全性	病原微生物検出情報	34(8)	221-222	2013
Matsubara K, Fujino M, Takeuchi K, Iwata S, Nakayama T	A new method for the detection of neutralizing antibodies against mumps virus.	PLoS One	8	e65281	2013
Nakayama T	Vaccine chronicle in Japan.	J Infect Chemother	19	787-798	2013
Ikeno S, Suzuki MO, Muhsen M, Ishige M, Kobayashi-Ishihara M, Ohno S, Takeda M, Nakayama T, Morikawa Y, Terahara K, Okada S, Takeyama H, Tsunetsugu- Yokota Y	Sensitive detection of measles virus infection in the blood of humanized mouse by one step quantitative RT-PCR.	Front Microbiol		doi: 10.3389/fmicb.2013.00298	2013
Yui I, Fujino M, Sawada A, Nakayama T	Novel clinical features of recurrent human respiratory syncytial virus infection.;	J Med Virol		doi: 10.1002/jmv.23809	2013
Sawada A, Yamaji Y, Nakayama T	Mumps Hoshino and Torii vaccine strains were distinguished from circulating wild strains.	J Infect Chemother	19	480-485	2013
Nakayama T, Sawada A, Kubo H, Kaida A, Tanaka T, Shigemoto N, Komase K, Takeda M	Simple method for differentiating measles vaccine from wild-type using loop-mediated isothermal amplification.	Microbiol Immunol	57	246-251	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, Murakami S, Yamayoshi S, Iwatsuki-Horimoto K, Sakoda Y, Takashita E, McBride R, Noda T, Hatta M, Imai H, Zhao D, Kishida N, Shirakura M, de Vries RP, Shichinohe S, Okamatsu M, Tamura T, Tomita Y, Fujimoto N, Goto K, Katsura H, Kawakami E, Ishikawa I, Watanabe S, Ito M, Sakai-Tagawa Y, Sugita Y, Uraki R, Yamaji R, Einfeld AJ, Zhong G, Fan S, Ping J, Maher EA, Hanson A, Uchida Y, Saito T, Ozawa M, Neuman G, Kida H, Odagiri T, Paulson JC, Hasegawa H, Tashiro M, Kawaoka Y.	Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans.	Nature	501	551-555	2013
Nakajima N, Van Tin N, Sato Y, Thach HN, Katano H, Diep PH, Kumasaka T, Thuy NT, Hasegawa H, San LT, Kawachi S, Liem NT, Suzuki K, Sata T	Pathological study of archival lung tissues from five fatal cases of avian H5N1 influenza in Vietnam.	Mod Pathol	26	357-369	2013
Niikura K, Matsunaga T, Suzuki T, Kobayashi S, Yamaguchi H, Orba Y, Kawaguchi A, Hasegawa H, Kajino K, Ninomiya T, Ijiro K, Sawa H	Gold nanoparticles as a vaccine platform: influence of size and shape on immunological responses in vitro and in vivo.	ACS Nano	7(5)	3926-3938	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html

ムンプスワクチン有効性と安全性3, ムンプス病原診断とワクチン株・野生株鑑別4, ムンプスウイルス新分類基準と国内流行状況6, ムンプスウイルス分子疫学的解析:横浜市8, 小児科からみたムンプス難症9, ムンプス難症と聴覚補償10, おたふくかぜ自然感染とワクチン接種後無菌性髄膜炎12, MMRワクチン2回接種集団でのムンプス事例:米田14, CA6手足口病流行:熊本県15, 福祉施設でのhMPV集団感染:千葉市16, 熱帯熱マラリアの2例17, 20~39歳女性風疹抗体保有状況18, NDM-1メタロ-β-ラクタマーゼとOXA-181カルバペネマーゼ等同時産生する広範囲抗菌薬耐性肺炎桿菌19, 国内のNDM型, KPC型, OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離状況20, 外傷患者から血液培養された新型カルバペネマーゼTMB-2産生 *Acinetobacter soli* 21, 麻疹・風疹・流行性耳下腺炎診断状況:英国22, 男性同性愛間での侵襲性髄膜炎菌感染:ドイツ22, 黄熱ワクチンと予防接種:WHO 22

Vol.34 No. 8 (No.402)

2013年 8 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

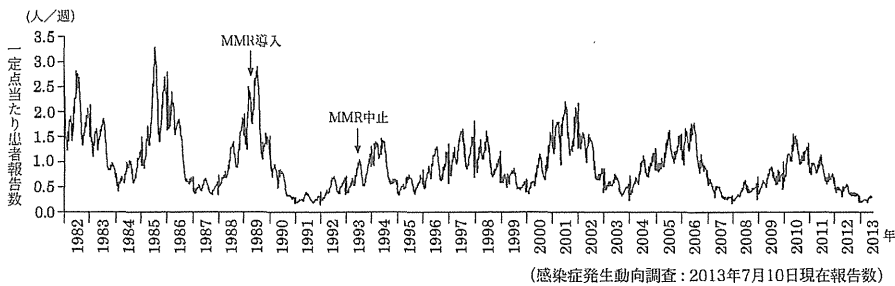
Tel 03 (5285) 1111

(禁 無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省食品安全部, 検疫所。

〈特集〉 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ) 2013年 7 月現在

図1. 流行性耳下腺炎患者報告数の推移, 1982年第1週~2013年第27週

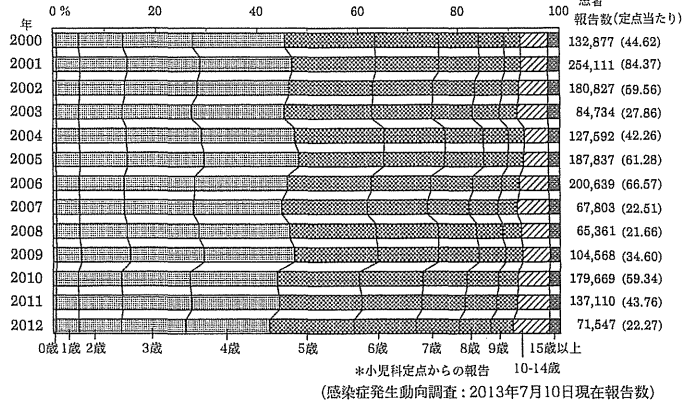


流行性耳下腺炎は、耳下腺のびまん性腫脹・疼痛、発熱を主症状とし、その特徴的な顔貌からわが国では「おたふくかぜ」と呼ばれている。原因ウイルスであるムンプスウイルスは、パラミクソウイルス科パラミクソウイルス亜科ルブラウイルス属に属するマイナス極性1本鎖RNAゲノムを持つエンベロープウイルスである。2012年に世界保健機関 (WHO) により提唱された新分類では、ウイルスゲノム中、最も多型性に富むsmall hydrophobic (SH) 領域の塩基配列を基に、A~Nの12遺伝子型に分類されている (ただし、従来のEはCに、MはKに再分類され、EとMは欠番) (本号6ページ)。

ムンプスウイルスは飛沫感染あるいは接触感染で伝播し、基本再生産数 (R_0 : 1人の感染者から二次感染をさせる平均的な人数) は4~7である (麻疹は12~18, 風疹は5~8)。潜伏期は通常16~18日間で、患者は発症数日前から感染性ウイルスを排出する。学校保健安全法は流行性耳下腺炎を、第2種学校感染症に指定し、耳下腺、顎下腺、舌下腺の腫脹発現後5日を経過し、かつ全身状態が良好になるまで出席停止とすることとしている。全感染例の30~35%存在する不顕性感染例も、ウイルスを排泄し、感染源となる。

感染症発生動向調査: 流行性耳下腺炎は感染症法に基づく5類感染症定点把握疾患であり (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-27.html>), 全国約3,000カ所の小児科定点から毎週患者数が報告されている (図1)。

図2. 流行性耳下腺炎患者の年齢分布, 2000~2012年*



国内では1981年に乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンの任意接種が始まったが接種率は低く、3~5年ごとに大規模な流行が繰り返されていた。1989年4月から、麻疹ワクチンの定期接種時に、麻疹おたふくかぜ風疹混合 (measles-mumps-rubella: MMR) ワクチンの選択が可能となったことから接種率が上昇し、患者報告数は減少した。しかし、おたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎の発生が社会的な問題となり、1993年4月にMMRワクチンの接種は中止された (本号12ページ)。それ以降は、おたふくかぜ単味のワクチンが使用されているが、4~5年間隔で大きい流行を繰り返している (2001~2002年, 2005~2006年, 2010~2011年)。

厚生労働科学研究班 (研究代表者: 谷口清州, 研究分担者: 永井正規) の調査によると、患者報告数が多かった2005年で135.6万人 [95%CI: 127.2~144.0万 (2ページにつづく)]

(特集つづき)

人], 少なかつた2007年は43.1万人 [同: 35.5~50.8万人] が全国で罹患していたと推計されている。

前ページ図2の年齢分布図は, 小児科定点からの報告であるが, 報告患者の年齢は4歳が最も多く, 次いで5歳, 3歳の順である。0~1歳は少ない。6歳未満で全体の約60%, 10歳未満で約90%を占めていたが, 2010年ごろから徐々に6歳未満の割合が減少し, 10歳以上の割合が増加する傾向にある。

ムンプスウイルス分離・検出状況: 2000年1月~2013年6月の地方衛生研究所からのムンプスウイルス検出報告は2,462件であった(2013年7月18日現在報告数)。検出例の臨床

診断名は流行性耳下腺炎1,397件, 無菌性髄膜炎764件が報告された(図3)。流行性耳下腺炎は小児科定点の約10%の病原体定点, 無菌性髄膜炎は基幹定点(全国約500カ所の病床数300以上の医療機関)で検体が採取されている。

国内で流行するムンプスウイルスの遺伝子型は, 年代ごとに変化が認められた。1980年代はBのみが, 1990年代にはJがBに併存して流行した。1999年にはGとLに変化し, 2000年以降はGのみが流行している(本号6&8ページ)。

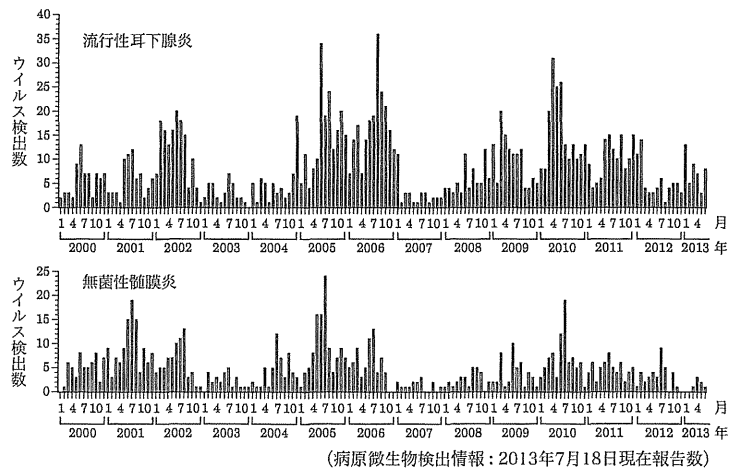
流行性耳下腺炎の予後と合併症: 予後は一般に良好であるが, 無菌性髄膜炎, 感音性難聴, 脳炎, 精巣炎, 卵巣炎, 膵炎など種々の合併症を引き起こす(本号4ページ)。流行性耳下腺炎と診断された患者全体の1~2%が入院加療を要する髄膜炎を合併する(本号4&12ページ)。ムンプス難聴は患者の0.1~1%にみられ, 年間700~2,300人のムンプス難聴が日本で発生していると推定されている(本号9&10ページ)。頻度の高い片側性難聴は, 小児では気づかれないことが多い。両側高度感音性難聴の発症はまれであるが, 補聴器や人工内耳の装着を必要とし, 中学生以前の発症では速やかな言語指導が必要である(本号10ページ)。

おたふくかぜワクチンの有効性・安全性: おたふくかぜ含有ワクチンを国の定期接種に導入している国は, 世界で117カ国あり, 2回接種が110カ国, 1回接種が7カ国である。定期接種に導入していない国は76カ国(39%)で, 先進国では日本のみが任意接種を続けている。

1回接種と2回接種の効果を比較すると, 2回接種の方が高い効果が示されており, WHOは2回接種を奨励している。しかし近年, 米国でMMR ワクチン2回接種者における集団発生があり, 3回目の接種介入が行われた例がある(本号14ページ)。

おたふくかぜワクチンに使用されているワクチン株は, 世界で10種類以上あり, 海外でワクチンに用いられている Jeryl-Lynn (JL) 株, JL 株由来の RIT-4385

図3. ムンプスウイルス検出報告数の推移, 2000年1月~2013年6月



(病原微生物検出情報: 2013年7月18日現在報告数)

株は遺伝子型 A, Leningrad-3 株, Leningrad-Zagreb 株は遺伝子型 N, 国産ワクチン株はすべて遺伝子型 B に属する。現在国内で用いられているワクチン株は星野株と鳥居株である(占部 AM9 株は使用中, 宮原株は販売休止中)(本号3&6ページ)。

ワクチン株ごとに有効性と安全性に差のあることが報告されている。有効性 (vaccine effectiveness) に関しては, わが国で開発された占部 AM9 株, 鳥居株, 星野株, 宮原株はほぼ同様である。欧米での調査では, JL 株より占部 AM9 株の方が高いことが報告されている(おたふくかぜワクチンに関するファクトシート: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybc.pdf>)。安全性については, JL 株の方が無菌性髄膜炎の発症が, 占部 AM9 株, Leningrad-3 株, 星野株, 鳥居株より低いという報告がある。また, 自然感染では年少児ほど不顕性感染率が高く, 年齢が高くなるにつれて合併症の発症率が増加するという報告があることから, 副反応出現率を抑制するためには, 初回接種は1歳が適切である(本号3ページ)。

今後の展望と課題: 流行性耳下腺炎は, 患者の100人に1~2人が無菌性髄膜炎を発症し, 年間700~2,300人の高度感音性難聴を合併していることを考えると, 現状を放置できない。

2012年5月の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会の第二次提言は, 水痘, B型肝炎, 成人用肺炎球菌とともにおたふくかぜの予防接種を広く促進することを推奨し, 2013年3月の予防接種法改正における衆議院および参議院の附帯決議では, 2013年度末までにおたふくかぜワクチンの定期接種化に関する結論を出すこととしている。

今後は, ワクチン歴・成人を含めた患者サーベイランス, 全国的な病原体サーベイランス網の確立, 国民の抗体保有状況調査, 予防接種率調査, 予防接種後副反応サーベイランスの充実が必要である。そのためには, 厚生労働省・国立感染症研究所・地方衛生研究所・保健所・医療機関の協力が益々重要である。

<特集関連情報>

ムンプスワクチンの有効性と安全性

はじめに

ムンプス（おたふくかぜ、流行性耳下腺炎）はパラミクソウイルス科ブラウイルス属に属するムンプスウイルスによる全身性ウイルス感染症である。潜伏期間は通常16～18日、2日以上持続する急性耳下腺腫脹が臨床上的特徴である。ムンプス以外にも、化膿性耳下腺炎、反復性耳下腺炎、唾石症など急性耳下腺腫脹をきたす疾患がある。ワクチン歴にかかわらず、ムンプス流行時の急性耳下腺腫脹の多くはムンプスであり、ムンプス非流行時の急性耳下腺腫脹の多くはムンプス以外が原因である¹⁾。

本邦ではムンプスワクチンの定期接種化に向けて議論が行われている。ワクチンを定期接種するにあたっては、当該ワクチンの有効性、安全性、医療経済性が容認される必要がある。ムンプスワクチン定期接種化に向け、ムンプスワクチンの有効性、安全性について解説する。

1. ムンプスワクチンの種類

世界と日本の代表的なムンプスワクチン株を表に示した^{1,2)}。Merck社の麻疹ムンプス風疹（measles-mumps-rubella, MMR）ワクチンにはJeryl-Lynn (JL)株が、グラクソスミスクライン社のMMRにはJL株由来のRIT-4385株が、Sanofi社のMMRワクチンにはUrabe-AM9株が、インドで製造されているMMRワクチンにはLeningrad-Zagreb (LZ)株が用いられている。本邦ではムンプスワクチンは5株開発されたが³⁾、現在市販されているのは星野株と鳥居株の2株である。

2. ムンプスワクチンの有効性

欧米のデータでは、ムンプスワクチンを1回定期接種している国ではムンプス患者数が90%、2回定期接種している国ではムンプス患者数が99%減少している。株を限定せずにムンプス流行時に調べたムンプス

ワクチンの有効率は、1回接種例では73～91%、2回接種例では79～95%であり、1回接種例と2回接種例が同時に流行に遭遇した時の有効率は、1回接種例66%、2回接種例86%であった²⁻⁴⁾。スイスやスペインでのムンプス流行時に株ごとに有効率を調べた成績では、JL株は62～78%、Urabe株は73～87%と、Urabe株の方が優れていた。

保育園や小学校での流行時の本邦ムンプスワクチン株の有効率は、79～90%であり、ヨーロッパでのUrabe株の有効率と同等であった¹⁾。また、小学校流行時の星野株と鳥居株の有効率は、それぞれ82.9%、81.4%であった。なお、ワクチンフェーラー例の検討では、鳥居株接種例の方が星野株接種例よりも唾液からのウイルス分離率が高く、鳥居株接種例の方が、ワクチン後の発症時周囲への感染リスクが高いことが示唆されている¹⁾。

ムンプスワクチンフェーラー例の多くは二次性ワクチン不全である。自然感染と比べ、耳下腺腫脹期間は短縮し、髄膜炎合併率も低下し、思春期では睾丸炎合併率も低下する^{5,6)}。唾液からのウイルス分離率も自然感染の約1/2であり、分離期間も短期間であるため、周囲への感染リスクは低減している⁵⁾。

本邦ムンプスワクチンの集団免疫効果としては、公費助成によりムンプスワクチンの接種率が高くなった市では、公費助成を行っていない市と比べ、ムンプス患者数が有意に減少している。

3. ムンプスワクチンの安全性

ムンプスウイルスは中枢神経系に親和性が高いウイルスであり、自然感染では50%に髄液細胞数の増加が認められ、3～10%が無菌性髄膜炎を発症する。ムンプスワクチンの安全性で問題となるのは無菌性髄膜炎の合併である。世界で使用されている各株の無菌性髄膜炎合併率は、JL株1/1,000,000、Urabe株1/28,400～1/120,000、LZ株1/3,390と、JL株が極めて低率である^{2,3)}。一方、本邦の星野株、鳥居株の無菌性髄膜炎合併率は、前向き調査では、それぞれ1/2,282、1/1,963、

表. 世界と日本の代表的なムンプスワクチン株

ワクチン株	遺伝子型	製造国	使用細胞	備考
Jeryl-Lynn	A	米国・英国	ニワトリ胚細胞	2種類の株が5:1で混合
RIT-4385	A	英国	ニワトリ胚細胞	Jeryl-Lynn株の優位株
Urabe-AM9*	B	フランス	発育鶏卵	
Leningrad-3	N	ロシア	ウズラ胚細胞	
L-Zagreb	N	クロアチア・インド	ニワトリ胚細胞	Leningrad-3株由来
S-12	H	イラン	MRC-5	
BBM-18	H	スイス	MRC-5	S-12由来、Rubini株の後継
Urabe-AM9*	B	日本	ニワトリ胚細胞	製造休止中
星野	B	日本	ニワトリ胚細胞	
鳥居	B	日本	ニワトリ胚細胞	
宮原	B	日本	ニワトリ胚細胞	販売一時休止
NK-M46	B	日本	ニワトリ胚細胞	製造中止

L: Leningrad, MRC-5: ヒト二倍体線維芽細胞

*フランスSanofi社と阪大微研会のUrabe-AM9株は継代歴が異なる

市販後調査ではいずれも約1/20,000であり、LZ株と同等である。なお、ムンプスワクチンによる難聴、睾丸炎、脳炎の合併は極めてまれである。

4. 世界のムンプスワクチン株の評価

JL株は、安全性は優れているが、MMRワクチンを2回定期接種している国でも高校生や大学生の間でムンプス流行が発生するなど有効性の面では問題がある株であり、免疫原性の面からはUrabe株の方が優れている。JL株を用いては、ムンプスの排除は困難であり、欧米では、JL株の安全性を残したまま、JL株よりも免疫原性に優れたワクチン株の開発を期待する意見がある⁶⁾。

5. 本邦でのムンプスワクチンの接種時期

ムンプスは年少児ほど不顕性感染率が高く、年齢が高くなるにつれ顕性感染率が上昇し、ムンプス髄膜炎やムンプス難聴などの合併症の発症率が増加する⁷⁾。ムンプスワクチン後の耳下腺腫脹率を調べた結果では、1歳では0.73%と一番低く、年齢が高くなるにつれ耳下腺腫脹率が増加し、7~10歳では2.58% (1歳とのOR=3.60)であった¹⁾。耳下腺炎を含めた副反応出現率を抑制するためには、初回接種は1歳が適切である。

ムンプスワクチン定期接種化に当たっては、欧米各国と同様に2回接種が予定されている。2回目の接種時期に関しては、本邦のムンプス好発年齢が3~6歳であること、1回目のムンプスワクチン接種率が高くなると、集団免疫率の効果でムンプス発症年齢が6歳よりも高くなると予測されること、MRワクチンが就学1年前に接種されていること、等から、MRワクチンと同時期に接種するのが現実的である。

まとめ

現在のところ、安全性に優れたムンプスワクチン株は免疫原性が劣り、免疫原性が優れたワクチン株は安全性が劣っている。ムンプスの病態やムンプスワクチン後の耳下腺腫脹の結果から、免疫原性の高いワクチン株を、1歳時に初回接種することで安全性を高めることが期待される。

参考文献

- 1) 庵原俊昭, 臨床とウイルス 38: 386-392, 2010
- 2) Rubin SA, Plotkin SA, Mumps vaccine, In Vaccine, 6th ed, Saunders, Philadelphia, pp419-446, 2013
- 3) 庵原俊昭, 臨床検査 54: 1339-1344, 2010
- 4) Cohen C, et al., Emerg Infect Dis 13: 12-17, 2007
- 5) 庵原俊昭, 臨床とウイルス 36: 50-54, 2008
- 6) Plotkin SA, Pediatr Infect Dis J 32: 381-382, 2013
- 7) 庵原俊昭, 小児科 43: 217-222, 2002

独立行政法人

国立病院機構三重病院小児科 庵原俊昭

落合小児科 落合 仁

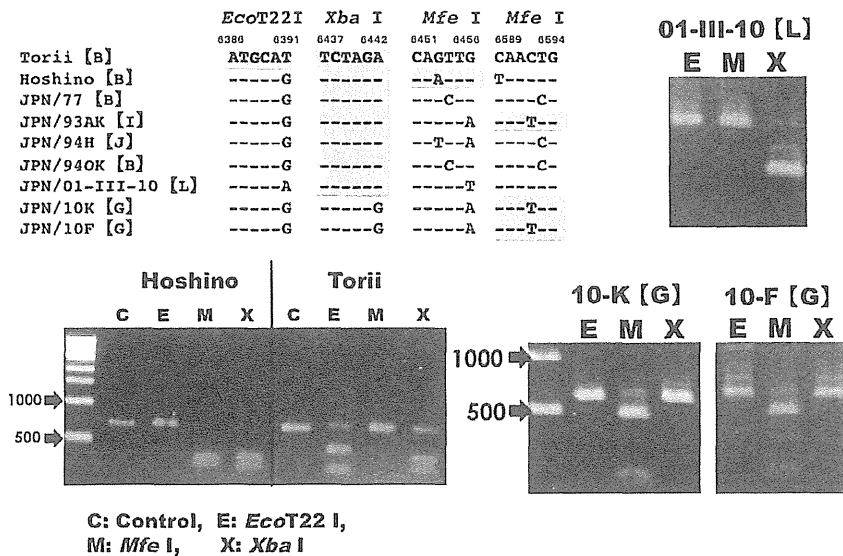
<特集関連情報>

ムンプスの病原診断とワクチン株・野生株との鑑別

ムンプスウイルスは流行性耳下腺の原因ウイルスであり無菌性髄膜炎、脳炎、膵炎、睾丸炎、難聴と多彩な合併症をおこす。耳下腺炎は細菌感染、パラインフルエンザ、エンテロウイルス感染によっても出現することから病原診断が必要とされる。病原診断に関して臨床現場では血清診断が用いられ、なかでも酵素抗体法(EIA)、特に単一血清で診断可能であるIgM EIA抗体を測定することが多い。しかしながら、ムンプスの再感染は意外と多く存在し、単一の血清学的診断では見逃す危険性がある¹⁾。病原診断としては咽頭ぬぐい液、髄液を対象にウイルス分離が基本となり、検体の輸送状況にもよるがVero細胞を用いて50~60%の分離率である。遺伝子検索法ではRT-PCR, real-time PCR法が実施されており、ムンプスウイルスの遺伝子型解析にはsmall hydrophobic (SH) 遺伝子領域がきめられておりPCRの増幅ターゲットとなっている²⁾。通常のRT-nested PCRは時間がかかり、real-time PCRは普及してきたとはいっても機器は高価である。我々の研究室では、簡便で特異性の高い遺伝子増幅法としてloop-mediated isothermal amplification (LAMP)法を用いてムンプスウイルスのhemagglutinin-neuraminidase領域にLAMPプライマーを設定し臨床検体の検索を行ってきた³⁾。ウイルス分離法より検出感度が高く、RT-nested PCRと同等、それ以上の感度であることを報告している^{1,3)}。プライマーセットは研究用試薬として市販されている。

1970年代からムンプスワクチン研究班が組織され、メーカーともに開発研究が始まり、生ワクチンは1981年に市販された。1989年から占部株が統一株MMRとして使用されたが無菌性髄膜炎の頻度が高く、次いで各社の自社株が使用された。各社の独自株MMRワクチンでも副反応の頻度は変わらず、1993年にはMMRは中止となった。その原因はいまだに不明であるが、各社自社株のなかで占部株を含む自社株では無菌性髄膜炎の頻度が低く、統一株では認可されていない継代歴のウイルスを混入していたことから占部株は製造中止となり、現在は、鳥居株(武田薬品工業)と星野株(北里第一三共ワクチン)の2株が使用されている⁴⁾。ムンプスワクチンは任意接種のままであり、接種率は40%未満と推定され、いまだにムンプスの流行は数年ごとに大きな流行を繰り返している。ムンプス自然感染では1~2%が無菌性髄膜炎で入院し、難聴も1,000例に1例認められ、従来の報告頻度より高いことが報告され、一方、ワクチン接種後の副反応として耳下腺腫脹は2~3%、無菌性髄膜炎は2,000~3,000接種に1例の頻度であることからワクチン接種のメリットは明らかである⁵⁾。

図1. ムンプスワクチン株 (鳥居・星野) と野生流行株との鑑別



わが国の流行株 (genotypes B, I, J, G, L) のSH領域内の塩基配列の差と特異的な制限酵素部位を網かけで示した。SH領域のPCRを行い*Eco*T22 I (E), *Mfe* I (M), *Xba* I (X) 処理後電気泳動を行った。

表1. ムンプス星野株接種後の副反応の出現頻度 (出荷本数350万ドース: 1994-2010)

合併症	自然感染	ワクチン接種後 (350万ドース)
急性耳下腺炎	70%	2-3%*
中枢神経合併症		
脳炎、脳症	1/5,000-6,000	5 (1: enterovirus)
無菌性髄膜炎	1-2%	223**
ADEM		3 (1: enterovirus)
難聴	1/1,5000 (1/1,000)	4
睾丸炎	25%	15***
卵巣炎	5%	
膵炎	4%	2
その他		ITP: 1 アレルギー性紫斑病: 1

*: ワクチン接種後の耳下腺炎症例からNPSを117例から採取し89検体がPCR陽性、そのうち64検体がワクチン株、25株が野生株。

***: 無菌性髄膜炎の髄液85検体中66件がPCR陽性で58検体がワクチン株、8株は野生株

***: 睾丸炎の患児のうち3例からNPSを検査し1例がワクチン株、2例が野生株

野生株のムンプスウイルスは large plaque を示し、一方、ワクチン株は small plaque であることが知られていた。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎から分離されたウイルスは large plaque を示したことから野生株の感染によるものと考えられてきた。しかし、こうした分離株の遺伝子検索が可能になってくると、これらの症例もワクチン株に由来する副反応とわかってきた。しかしながら、幼稚園や保育所でムンプスの流行が起こるとワクチンを接種する子供たちが増えるため、潜伏期間にワクチン接種が重なりワクチン接種後の副反応かのように発症する。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎、耳下腺炎について野生株とワクチン株との鑑別が必要となる。

現在、ムンプスウイルスは可変領域のSH領域の遺伝子配列から12の遺伝子型に分類されている。外国のワクチン Jeryl-Lynn 株は genotype A に属し、わが国

のワクチン株は1960~70年代に分離された土着のウイルスから弱毒化されており genotype B に属している^{6,7)}。日本の野生流行株は1990年までは genotype B, 1990~2000年は genotype J, 2000年以降は世界中の流行株と一致する genotype G が流行し、地域的に散発的に genotype I, L の流行が認められた⁶⁾。PCR産物の塩基配列を決定することでワクチン株か野生株か鑑別できるが、手間がかかることから簡便な鑑別法が望まれてきた。SH領域にプライマーを設定し584塩基を増幅し、塩基配列を決定し、ワクチン株と野生株を鑑別できる制限酵素部位を検討し図1に示した。鳥居株の6391位の塩基は T, 星野株は6453位が A であることが特異的な塩基で、それぞれ *Eco*T22 I, *Mfe* I 制限酵素部位にあたる。ワクチン株と野生流行株 (B, I, J, L) では *Xba* I 部位が存在し、genotype G では *Xba* I 部位が消失し6592位の塩基配列の変異により *Mfe* I

部位が新たに出現している。PCR産物の制限酵素処理後の電気泳動パターンを前ページ図1に示した。星野株は*Mfe* Iで313bpと271bpに切断され、鳥居株は*Eco*T22 Iで332bpと252bpに切断される。主流野生株の切断パターンは2パターンに分類される。Genotype B, J, Lは*Eco*T22 I, *Mfe* Iでは切断されずに*Xba* Iで299bp, 285bpに切断される。Genotype Gでは*Xba* I部位が消失し、*Mfe* Iにより451bpと133bpに切断される。*Eco*T22 I, *Mfe* I, *Xba* Iの制限酵素を用いてワクチン株と野生株が鑑別できる⁷⁾。

1994年以降星野株ムンプスワクチンは350万ドースが出荷され、市販後調査に報告された副反応をまとめて自然感染の合併症の出現頻度を比較して前ページ表1に示した。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は223例報告され、85例の検索が依頼され、66例がPCR陽性で58例がワクチン株、8例が野生株と判定された⁷⁾。耳下腺炎、睪丸炎も同様に野生株の感染例が紛れ込んでくる。また、エンテロウイルスの流行期には紛れ込みが認められ、病原診断を確実に行うことが必要である。

参考文献

- 1) Yoshida N, *et al.*, J Med Virol 80: 517-523, 2008
- 2) Jin L, *et al.*, Arch Virol 150: 1903-1909, 2005
- 3) Okafuji T, *et al.*, J Clin Microbiol 43: 1625-1631, 2005
- 4) 加藤 篤, 臨床とウイルス 34: 261-270, 2006
- 5) Nagai T, *et al.*, Vaccine 25: 2742-2747, 2007
- 6) Inou Y, *et al.*, J Med Virol 73: 97-104, 2004
- 7) Sawada A, *et al.*, J Infect Chemother 19: 480-485, 2013

北里生命科学研究所 中山哲夫

<特集関連情報>

ムンプスウイルスの新たな分類基準と国内流行状況

おたふくかぜ(流行性耳下腺炎)の原因ウイルスであるムンプスウイルスは、モノネガウイルス目パラミクソウイルス科パラミクソウイルス亜科ルブラウイルス属に分類されるエンペロブウイルスである。ムンプスウイルスのゲノムは、NP, V/P, M, F, SH, HN, Lの7つの遺伝子から構成される(次ページ図1a)。これらの遺伝子のうち最も小さいSH (small hydrophobic) 遺伝子(316塩基)は最も多型性に富んでいることから、この領域の塩基配列を元にしたムンプスウイルスの分類が行われてきた。2005年にはWHOのLabNet Meetingのメンバーが中心となり統一的な分類基準が提案された¹⁾。その後のデータの蓄積からこの基準にそぐわない分類例が散見されるようになり²⁾、2012年に新たな分類基準が再提案されている³⁾。新基準では、新規の遺伝子型を決定する際にはSH遺伝子に基

づく解析に加え、より遺伝的安定性の高いHN遺伝子による解析結果を考慮することが加えられた。また、一部の遺伝子型の再区分が提案された。新基準ではムンプスウイルスの遺伝子型はA~Nまでの12群に分類され、従来のEはCに、MはKに再分類され、EとMは欠番とされた。旧基準では遺伝子型が未定であったワクチン株Leningrad-3株とその派生株Leningrad-Zagreb株がNに分類されている。ちなみに国産のワクチン株はいずれもB、海外のワクチン株ではJeryl-Lynn株と、その派生株RIT-4385株はAである。また、株の命名法についても新たな提案がされた。しかし、新しい分類基準では、EとMを無くす一方で、系統学的に近接したDとKを異なる遺伝子型として残すという矛盾点も残された。

わが国では1993年4月にMMR(麻しん・おたふくかぜ・風しん3種混合)ワクチンの定期接種が中止されて以降、任意接種用として用いられているおたふくかぜ単味ワクチンの接種率は20%以下と低迷し、国内におけるおたふくかぜの流行はいまだに制御できていない。MMRワクチンによる2回の定期接種が定着し、おたふくかぜの発生件数が激減した他の先進諸国とはまったく異なる状況にある。こうした現状を反映して、日本国内では相変わらず4、5年ごとに全国的なおたふくかぜの流行が繰り返されている。しかし、流行をその原因となるウイルスの側から眺めてみると、流行するウイルスは一樣ではないことが分かる。

我々は国内におけるムンプスウイルス流行の実態を把握するため、1986~2012年にかけて山形県(47株)、三重県(201株)、岡山県(16株)および横浜市内(6株)で分離されたムンプスウイルスについて分子系統学的解析を行い、国内で流行する遺伝子型の経年変化を解析した(次ページ図1b)。その結果、1980年代はBのみが流行していたのに対し、1990年代(1993~1998年)になって新たにJがBと拮抗する状態で流行していたことが判明した。それが1999年になると、突然GとLに取って代われ、2000年以降はGのみが流行の主体を占めるようになっていた。それ以降Gの流行は現在まで継続している。このG型ウイルスはさらに2つの系統に分類され、一方(以下Gw)は主に三重県、岡山県などの西日本で流行しているのに対し、他方(以下Ge)は首都圏を含む東日本で主に流行していることがあきらかとなった。しかし、GwとGeの流行域は必ずしも固定的ではなく、年によって首都圏でGwが流行したり、西日本でGeが流行したりと、一方から他方へと入れ替わる場合もあることが分かった。いずれにしても2000年以降の国内流行株はこれら2つの系統によって占められていることは明らかである。また、これらの系統は欧米でアウトブレイクを繰り返しているG型ウイルスとは系統学的にやや異なっており、その由来は現時点では不明である。

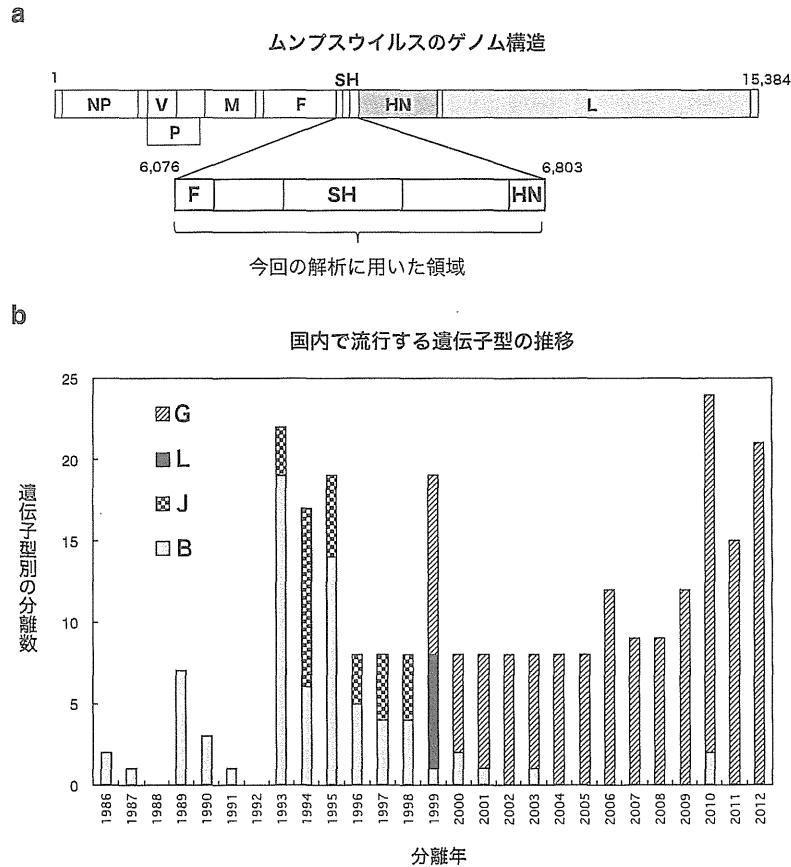


図1. ムンプスウイルスのゲノム構造と国内で流行する遺伝子型の推移

a; 図では遺伝子型同定の際RT-PCRで増幅する領域を示している。
 b; グラフは今回解析した分離株の実数を分離年と遺伝子型別で示した。

また、1990年代まで流行の主流を占め、日本固有の遺伝子型と考えられるBにも2つの系統が存在する。その一方（以下B1）には占部株を除くすべての国産ワクチン株が含まれる。他方、今回解析した1986年以降の分離株はすべて別の系統（以下B2）に分類された。ワクチン株の親株はすべて1960年代～1970年代初頭に分離されており、ワクチン株のほとんどはB1系統に含まれる。しかし、同時期に分離された占部株はもう一方のB2の系統に含まれることから、これら2つの系統はその当時から並行して国内に流行していたと考えられる。しかし、1980年代以降はもっぱらB2系統のみが流行の主流を占めていると考えられる。今回の解析に限らず、これまで国立感染症研究所で同定した1980年代以降のB型分離株はすべてB2に分類された。

このように遺伝子型を調べることにより、ムンプスウイルスの流行の動態をより詳細に把握することが可能となる。また、ワクチンによる副反応例を確定する上でも遺伝子型別同定は必須である。今後、日本においてもムンプスワクチンが定期接種化され、おたふくかぜ流行の制御が可能になった段階においては、散发例が輸入例であるか国内流行株であるかの同定が重要になる。そのためには全国的なムンプスウイルスの

サーベイランス網を構築することが必須である。我々はその準備段階として、全国の小児科定点や地方衛生研究所から候補を募り、ネットワーク作りを始めたいと考えている。

最後に、多数の分離株を分与頂いた国立病院機構三重病院の庵原俊昭先生、すずかこどもクリニックの渡辺正博先生、落合小児科医院の落合仁先生、水島中央病院の名木田章先生、国立病院機構仙台医療センターの西村秀一先生、木須友子先生の諸先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Jin L, *et al.*, Arch Virol 150: 1903-1909, 2005
- 2) Kidokoro M, *et al.*, J Clin Microbiol 49: 1917-1925, 2011
- 3) WHO, WER 87: 217-224, 2012

国立感染症研究所ウイルス第三部
 木所 稔 竹田 誠

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 34, No. 1 掲載記事に誤りがありました。
 下記のように訂正をお願いいたします。
 p.8 表1 一番下の行の渡航先：
 誤：中国 正：米国